Purpura

Purpura => Age, Fébrile (PL) ou non, Sd hémorragique cutanéomuq associée ou non, Thrombopénique ou non

Diagnostic

- **DIAGNOSTIC POSITIF**
  - **Tâches hémorragiques pourpres non effacées à la vitropression, secondaire à l'extravasation de sang ds le derme**
    - Péléchial Q: élements punctiformes de qq mm de diamètre
    - Ecchymotique Q : nappes violacées ou bleuâtre
    - Vibice : trainée linéaire surtt au niveau des plis
  - **Localisation surtt cutanée** prédominant quelque soit le type sur les MI **mais conjonctive ou muqueuse possible** Q.
  - **Evolution** par les différents stades de la biligénie locale Q avec possible coexistence d'élmts d'âges différents.
  - **Disparaît sans séquelle, dyschromie brunâtre si récidivant, cicatrice blanchâtre si purpura nécrotique.**

- **BILAN DEVANT TOUT PURPURA**
  - **Interrogatoire**
    - Age +++ (étiologies très différentes selon ce dernier)
    - ATCD médicochir perso et familiaux (connectivite, valvulopathie, néoplasie, …)
    - Séjour en pays tropical, infection récente, contage familial
    - Mode de vie (OH, toxicomanie IV, sexualité)
    - Liste complète des médicaments
    - Modalité d'apparition, mode évolutif (poussée ou non)
    - S associées (Sd hémorragique, infectieux, méningé, orientant vers une connectivite, …)
  - **Examen clinique**
    - **Etat général** (AEG, T°C, TA, Fc, Fr)
    - **Examen du purpura**

	Purpura hématologique	**Purpura vasculaire**
Aspect du purpura	Non infiltré, plan Uniforme,diffus Jamais déclive	Infiltré Polymorphe Parfois déclive
Autres lésions cut	–	+++
Hgie cutanéomuqueuse	+++	–
ATCD accidents hémorragiques	+++	–
Biologie	Thrombopénie Et/ou Hémostase I^{aire} aN	Plaquettes normales et Hémostase I^{aire} N

    - **Adp, SMG, subictère, valvulopathies, examen neuro, S de choc…**
    - **Bandelette urinaire et Fond d'oeil**
  - **Bilan paraclinique en urgence**
    - **NFS – réticulocytes – VS**
    - **Hémostase primaire : plaquettes** (sur sg capillaire non anticoag : pas EDTA) **et TS et bilan de coag :** TP, TCA et Fg
    - **Groupage ABO-D, Rhésus, RAI**
    - **Créatinine, Bandelette urinaire (protéinurie, hématurie, …)**
    - **Bilan hépatique** +/- bilan d'hémolyse
    - **Rx pulmonaire et FO**

- **DIAGNOSTIC DE GRAVITE**

SD SEPTIQUE GRAVE	**SD HEMORRAGIQUE GRAVE**
Purpura Fulminans est une septicémie. Possible sans méningite. ▪ Choc septique ▪ CIVD (possible hémorragie viscérale dt surrénale bilat si méningocoque => ISA) ▪ Purpura ulcéronécrotique extensif +/- pustule	Possible **hémorragie viscérale grave** (plaq < 10 000/mm3) svt précédé par des hgies muqueuses ou Rt **(FO)** **Localisation digestive et cérébro-méningé** +++
Tout purpura fébrile doit etre hospitalisé en urgence après avoir reçu une B lactamine en IM ou IVL au domicile : C3G > Péni A **Bilan en urgence : HAA, prélèvement pharyngé, PL, ECBU**+/- frottis sanguin et goutte épaisse, iono, fct rénale, transa, ECG,… Si souffle cardiaque => ETT **Germes : Méningocoque** > > Haemophilus > staph et strepto	**Ttt en urgence :** ▪ Ttt étiologique (surtt CIVD) ▪ Transfusion plaquettaire en cas de thrombopénie centrale, à discuter si périphérique (corticoide, gammaglobuline) ▪ CIVD : CPA + PFC + AT III ou Ptn C ▪ SHU ou PTT : échange plasmatique en urgence

- **CAT DEVANT UN PURPURA EN DEHORS DE L'URGENCE**

Toxique (OH, Benzene) **H**émopathie **R**OR, grippe, virose **O**estrogénes et médicaments **M**étastase médullaire **B**12 /folate carences **A**plasie médullaire **M**yélofibrose

Purpura hématologique

- **PURPURAS THROMBOPENIQUES** Q => **Q 069: pr thrombopénie sévère< 50 000/mm3** Q
  - ⇨ **MYELOGRAMME**

Purpura thrombopénique central = THROMBAM

- Lignée mégacaryocytaire effondrée ou aN, atteinte autres lignées possibles (panctopénie) ou isolée
- **Purpura thrombopénique central isolé**
  - **Congénital :** très rare, mortelle avant 1 an = amégacaryocytose congénitale, Sd de Wiscott Aldrich
  - **Acquis :** Surtt médicamenteux : Antimitotique, thiazidique, phénylbutazone, sels d'or, oestrogènes et intoxication OH aigue (thrombopénie rarement majeure)
  - **Idiopathique**
- **Purpura thrombopénique central avec pancytopénie**
  - **Aplasie médullaire (BOM) : médicamenteuse** (antinéoplasiq, chloramphénicol, noramidopyrine, sels d'or, hydantoines, colchicine, Bactrim®), **virale** (post hépatitique, rougeole, oreillon, EBV, parvovirus B19, VIH, VZVet CMV), **toxique** (benzène),**congénitale** (Fanconi)
  - **Myélofibrose**
  - **Moelle envahie** : métastases médullaires, hémopathies
  - **Dysmyélopoièse** : AREB,… et carence en folate ou B12 => purpura y est très rare

Purpura thrombopénique périphérique = MICRO PERIPHERIC

- Moelle riche en caryocyte
- **Purpura thrombopénique périphérique par consommation**
  - **Purpura infectieux : septicémie, paludisme**
  - **CIVD**
  - **Microangiopathie thrombotique** (SHU, Sd de Moschowitz Q+++ ou PTT +/- HELLP Sd)
  - **Iatrogène** (transfusion massive, CEC, échanges plasmatiques, prothèse cardiaque)
- **Purpura thrombopénique périphérique par anomalie de répartition**
  - **Hypersplénisme** (séquestration splénique > 80% du pool)
  - **Hypothermie** (séquestration hptq)
- **Purpura thrombopénique périphérique immunologique**
  - **Autoimmun => PTAI qui est un diagnosric d'élimination** qui se carctérise par un test de Dixon positif (ou coombs plaq) : présence d'autoAc antiplaquette svt de classe IgG.
    - ❖ **PTAI idiopathique**

      -soit **AIGUE** (enfant, post infection ORL, brutal, bénin, transitoire sensible à corticothérapie)
      -soit **CHRONIQUE** (adulte svt Femme, résistant à la corticothérapie, gammaglobuline)
      -**ppe du traitement** : repos,aspirine et AINS proscrits, Dycinone ± transfusion de plaquettes et ttt spécifique : corticoïdes, veinoglobulines, immunosuppresseurs (Danazol), splénectomie
    - ❖ **PTAI secondaire**

      -**à un LUPUS et/ou APL** ; possible Sd d'Evans qui peut être soit secondaire (lupus, hémopathie soit idiopathique
      -**à une infection virale** (surtt HIV,rougeole,oreillon,EBV,Hépatite virale, parvovirus B19, VZV)
      -**à une hémopathie**
  - **Alloimmunisation =>** Thrombopénie post néonatale, Purpura post transfusionnel
  - **Immunoallergiques médicamenteux** => Quinine et quinidine, sulfamides antibacteriens et hypoG, Digitaliques, héparine, Sels d'or, Valproate de Na, alpha-méthyl Dopa

Micro angiopathie **P**rothése cardiaque CEC **E**vans Sd du LED **R**épartition anormale **I**mmunoallergique allo ou auto immunisation	**P**aludisme septicémie **H**éparine et médicaments H**é**mopathie **R**éaction immunitaire virale / parasito **I**diopathique PTI **C**IVD

- **PURPURAS HEMATO NON THROMBOPENIQUES**
  - ⇨ **PLAQUETTE normal, TS ALLONGE** => **THROMBOPATHIE**

Thrombopathies constitutionnelles Q

- Exceptionnelles

Thrombopathies acquises

- Médicamenteuses : Aspirine, Antiagrégant (Clopidogrel, ticlodipine), AINS
- OH chronique
- Insuffisance rénale chronique
- Hémopathie : Myélome (Sd hyperviscosité), Myélodysplasie, Biermer, Sd myéloprolifératif

❑ Purpura vasculaire

⇨ **PLAQUETTE normal ET TS normal**[Q]

▪ PURPURAS AVEC VASCULARITE NECROSANTE

❑ Généralité

- **Définition** : Nécrose fibrinoide de la paroi des vaissaux et infiltrat riche en PNN picnotique. Selon la taille des Vx atteints et l'importance de l'infiltrat, elles st appellées vascularites leucocytoclasiques ou angéites nécrosantes. Ds certains cas formations d'un granulome (vascularite granulomateuse). Parfois la nécrose fibrinoide est moins importante et infiltrat + riche en lymphocyte = vascularite lymphocytaire
- Altérations vasculaires st secondaires à un **dépôt de complexes immuns et de complément** (Immunofluorescence) et sont à l'origine de l'évolution thrombosante avec nécrose de la paroi responsable de l'extravasation des GR.
- **Clinique** :
  - Lésions purpuriques infiltrés [Q] surtt pétéchial [Q] sur zones déclives déclenchés par orthostatisme [Q] avec polymorphisme lésionnel : nodules dermiques, cocarde érythémateuse, lésions urticariennes, livédo infiltré, ulcérations nécrotiques.
  - Atteintes extracutanées : arthralgies, rénale (protéinurie-hématurie), dl abdo avec trble du transit, mononeuropathies multiples, cardiaque (tble conduction, myocardite, ins cardiaque)
  - Evolution par poussée, laissant entre celles-ci une dermite ocre
- **Bilan :**
  - **Biopsie cutanée d'un élmt infiltré récent (IFD)**
  - **NFS, VS, CRP**
  - **Transaminase, urée, créat, protéinurie des 24 h, hématurie**
  - **Recherche foyer infectieux,**
  - **Ac antistreptococciques**
  - **Sérologie virale HBV, HCV, HIV et Parvovirus B19**
  - **EPS et Immunofixation des ptn**
  - **Bilan immuno :** Latex-Waaler-Rose (FR), AAN, Cryoglobuline, cryofibrinogène, ANCA, Complément (CH 50, C3, C4)
  - **Rx Thorax et ECG**

❑ Etiologie

- **Infectieuses :**
  - **Bacteriennes :** purpura fulminans (méningococcémies[Q]), endocardite d'Osler[Q], lèpre, tuberculose, foyers infectieux : ORL, dentaire, by-pass Sd ; rickettsiose (FBM), gonococcémies, staphylococcémies
  - **Virales :** HBV, HCV, EBV, VIH, parvovirus B19, CMV
- **Mie de Système**
  - **PAN, Lupus, PR, Purpura rhumatoide[Q], Sd de Goujerot Sjögren, Dermatomyosite, Wegener, Mie sérique, macroglobulinémie de Waldenström, Cryoglobulinémie mixte essentielle** [Q+++]
- **Hémopathies**
  - **Myélome** [Q,] **AREB, lymphome et leucémies**
- **Médicaments**
  - Bien qu'aucune preuve formelle ne puisse confirmer l'étiologie médicamenteuse, il est de règle d'arreter tout médicament suspect devant une vascularitre nécrosante, de prévenir le centre de pharmacovigilance et de s'aider des critères d'imputabilités pr établir le diagnostic.

Allopurinol Cimétidine PDC iodé Furosémide Phénytoine	AINS (pyrazolés et Indométhacine) Sulfamides Pénicilline Propyl-thio-uracile (ATS)

▪ PURPURAS PAR FRAGILITE CAPILLAIRE [Q]

- ❑ **Diabéte**
- ❑ **Corticothérapie**
- ❑ **Hypercorticisme**
- ❑ **Amylose**
- ❑ **Marfan** (pas Rendu-Osler) [Q]
- ❑ **Traumatique :** sur la face et cou secondaire à l'hyperpression vasculaire lors d'efforts de vomissements, toux, cris, pleurs, accouchements.
- ❑ **Scorbu t [Q]:** carence en vitamine C
- ❑ **Capillarites purpuriques et pigmentées**
- ❑ **Purpura sénile ou actinique de Bateman :** Purpura purement ecchymotique [Q] sans gravité [Q] en zone photoexposée (dos de mains, avt bras [Q]) survenant de façon spontanée ou après trauma légers associés à d'autres manifestations du vieillissement cutanée. Il est dc majoré par une corticothérapie prolongée. [Q QCMs de 1999]

- **BILAN A REALISER POUR ETRE LE + COMPLET**
    - **Hémostase dont vérification du taux plaquettaire(EDTA) etTS**
    - **Coombs plaquettaire =>** Dixon
    - **Myélogramme**
    - **FO**
    - **Biologie usuelle et inflammatoire**
    - **Bilan infectieux** HAA,ECBU, RP,sérologies dont VIH, HBV, HCV ; IDR à tuberculine, ORL stomato, PL si fiévre
    - **Bilan immunologique**

Purpura vasculaire
(cryoglobulinémie mixte)



Purpura vasculaire
(purpura rhumatoide)



purpura fulminans



***Source** : Fiches Rev Prat, RDP Fevrier 2000, Conf Hippo, QCM INTEST 2000*

Adénopathie superficielle

Q031

(Orientation diagnostique)

Définitions

- *Adp*
  - **= hypertrophie pathologique d'un gglion lymphatique**
  - **≥ 1 cm**
  - **résulte de**
    - **Réact° lymphocytaire et/ou macrophagique** à une stimulat° antigénique loco-régionale ou générale infectieuse ou tumorale
    - **proliférat° primitive du tissu lymphoïde** (lymphome)
    - **envahissement par des ç malignes non lymphoïdes** (méta gglionnaires)

siége gglionnaire	Régions drainées
cervical	Cuir chevelu ORL + stomato Thyroïde
axillaire	Membres sup Seins
sus-clav	Médiastin, poumons Sous-diaphragmatique dont Tube dig testicules
inguinal	Périnée : anus, scrotum, pénis, vulve Membres inf.

Diag. différentiel

- *Gglions non pathologiques*
  - **< 1 cm, inguinaux**
  - **Sujet maigre :** adp ds ttes aires
  - **Enfants :** fréquentes adp non patho (stt inguinale)

- *Lésions non gglionnaires*
  - **Ds ttes aires**
    - **Fibrome**
    - **Lipome**
    - **Neurinome**
    - **Kyste**
  - **Aire axillaire**
    - **Abcès froid**
    - **Hydrosadénite**
    - **Tumeur costale**
  - **Aire cervicale**
    - **Tumeur du glomus**
    - **Anévrisme carotidien**
    - **Relief osseux**
    - **Tumeur thyroïdienne ou salivaire**
  - **Aire inguinale**
    - **Hernie**
    - **Affection vasculaire**
    - **Kyste du cordon**

Conduite diagnostique

- *Interrogatoire*
  - **Atcd**
  - **Date de découverte, mode évolutif**
  - **Caractère inflammatoire, dlx, lésion cutanée ou infectieuse ayant exister**
  - **Signes locaux :** dysphonie, lésions cutanées, dysphagie, tbles dig….
  - **Signes généraux :** asthénie, fièvre, sueurs nocturnes, prurit, amaigrissement
  - **Médocs, vaccins**
  - **Fdr VIH**
  - **Animaux, griffures**
  - **Contexte socio-professionnel, habitus, voyages en pays tropicaux**

- ***Examen***
  - **Adp**
    - **Nbre, siège, taille, sensibilité, mobilité par rapport à peau et plans profonds, consistance, répartition**
    - **Schéma daté**
    - **Examen de ttes aires gglionnaires :** épitrochlée, amygdales, rate, prétragienne, rétro-spinales….
    - **Rate palpable chez enfant < 10 ans non patho.**
    - **Occipitales : évoquer**
      - ⇨ Toxo,
      - ⇨ MNI,
      - ⇨ rubéole
  - **Lésions cutanéomuqueuses**
  - **Foyer infectieux**
  - **Tumeur palpable**

- ***Ex. complémentaires***
  - **Selon contexte et allure évolutive**
  - **NFS :**
    - sd mononucléosique→ MNI, CMV
    - hyperlymphocytose → LLC
    - lymphoblastes circulants
  - **VS, Fibrinogène, CRP, EPS : sd inflammatoire** → infect°, K, maladie de système
  - **Bilan phosphocalcique**
  - **Sérodiagnostics d'orientation**
  - **Rx thorax** → sd tumoral, foyer infectieux, tuberculose
  - **Rx cavum** chez enfant
  - **IDR**
  - **TPHA**
  - **Echo abdo, TDM selon contexte**
  - **Cytoponction d'une ADP**
    - Examen simple
    - Aspiration à l'aiguille fine pour frottis = adénogramme
    - → Pus [Q], caséeum, germes, ç tumorales
    - évocateur MS N'AFFIRME PAS DIAG
  - **Biopsie chirurgicale d'une adp**
    - systématique si adp Ċ > 1 mois sans étio
    - analyse HISTO = DIAG
    - mise en culture pour bactéries et BK

Diagnostic étiologique

	ADP ISOLEE	POLYADP
AIGUE	**INFECTION** -**<u>Foyer</u>** ORL, dentaire, plaies, panaris, <u>phlébite</u> -**<u>Adénite</u>** à **BK**(cervicale unilat), à **pyogènes**, Bécégite -**Peste** -**<u>Maladies d'innoculation</u>** : →pasteurellose (chiens, <u>chats</u> Q→*Pasteurella multocida*, incubat°qqs h., dl ++, inflammat°++, Doxycycline évite disséminat°), →**tularémie** (*Francisella tularensis* BGN,morsure rongeurs sauvages,Doxy), →**lymphoréticulose bénigne** = M. des griffes du chat (*Bartonella henselae*→adp ferme, sensible, axillaire, épitrochlée 2 à 3 sem après griffure subÄ Q, Ø ttt), →**Sodoku** (morsure rat) -**Primo-infect°** HSV1(cervicale), HSV2 (inguinale) -**Chancre mou, syphillis Iaire** (inguinale bilat)	**INFECTION** -**<u>Virale</u>** : VIH(primo infect° ou SIDA), MNI, CMV, rubéole, adénovirus -**<u>Parasite</u>** : Toxo, leishmaniose viscérale, trypanosomiase africaine -**<u>Bactérie</u>** : brucellose, pasteurellose, griffes du chat, syphillis Iiaire, BK
	⇒ **ADP DLX, INFLAMMATOIRE** ⇒ **RECHERCHER FOYER SATELLITE, GRIFFURES**	LA stt **LAL** **MEDICAMENT** -Hydantoïnes (anticonvulsivant) -antibiotiques : sulfamides -AINS allopurinol
CHRONIQUE	**CERVICALE HAUTE, SOUS-MAX :** -Sinusite Ċ, foyer dentaire, Actinomycose -Tumeur cutanée de la tete	**INFECTIONS** -Brucellose, syphillis, BK, VIH (stade III CDC), toxo
	CERVICALE MOYENNE OU BASSE : -Tumeur larynx, pharynx, oesoph., thyroïde	**PATHOS MALIGNES** Q -LLC, LMNH, Hodgkin, méta
	SUS-CLAV. G = gglion de TROISIER -K dig, rein, prostate, test, lymphome Q médiastinal ou dig **SUS-CLAV.D** -Tumeurs bronchiques, lymphomes médiastinaux	**MALADIES DYSIMMUNITAIRES** -LEAD, PR, G-S, Sarcoïdose(épitrochléenne), -PAN, Still, Kawasaki, Whipple -Histiocytose X
	AXILLAIRE -K sein -Plaies et dermatoses Ċ MS	
	INGUINAL -K OGE, marge anale, -Chancre	
	⇒ **BIOPSIE si Ø étio après 1° bilan**	

JAMAIS de CORTICOT A L'AVEUGLE devant ADP cervicales qui n'ont pas de diag (rend la ponction inutilisable)

Source : Fiches Rev Prat, medline hémato, maladie inf

Pancytopénie



Anémie, fièvre, et purpura
Centrale = défaut de p° médullaire, Périph = destruction ou séquestration

Diagnostic positif

- *SUSPICION CLINIQUE : ASSOCIATION :*
  - **d'un syndrome anémique, avec pâleur cutanéo-muqueuse et dyspnée d'effort**
  - **d'un syndrome hémorragique**
    - cutané :purpura, ecchymose
    - ou muqueux épistaxis, gingivorragies surtout,
    - et plus rarement viscéral hémorragies méningée ou digestive
  - **d'un syndrome infectieux localisé ou septicémique.**
- *DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE*
  - **NFS**
    - **Anémie**
      - ⇨ **Hb < 12 g / dL ♀**
      - ⇨ **Hb < 13 g / dL ♂**
    - **Leuconeutropénie**
      - ⇨ **GB** < 4.10^9/L = **< 4000** / mm^3
      - ⇨ **PNN** < $1,7.10^9$/L = **< 1700** / mm^3
    - **Thrombopénie : plaquettes < 150.10^9/ L = < 150 000 / mm^3**
    - **Peut se limiter à bicytopénie → meme démarche diagnostic**

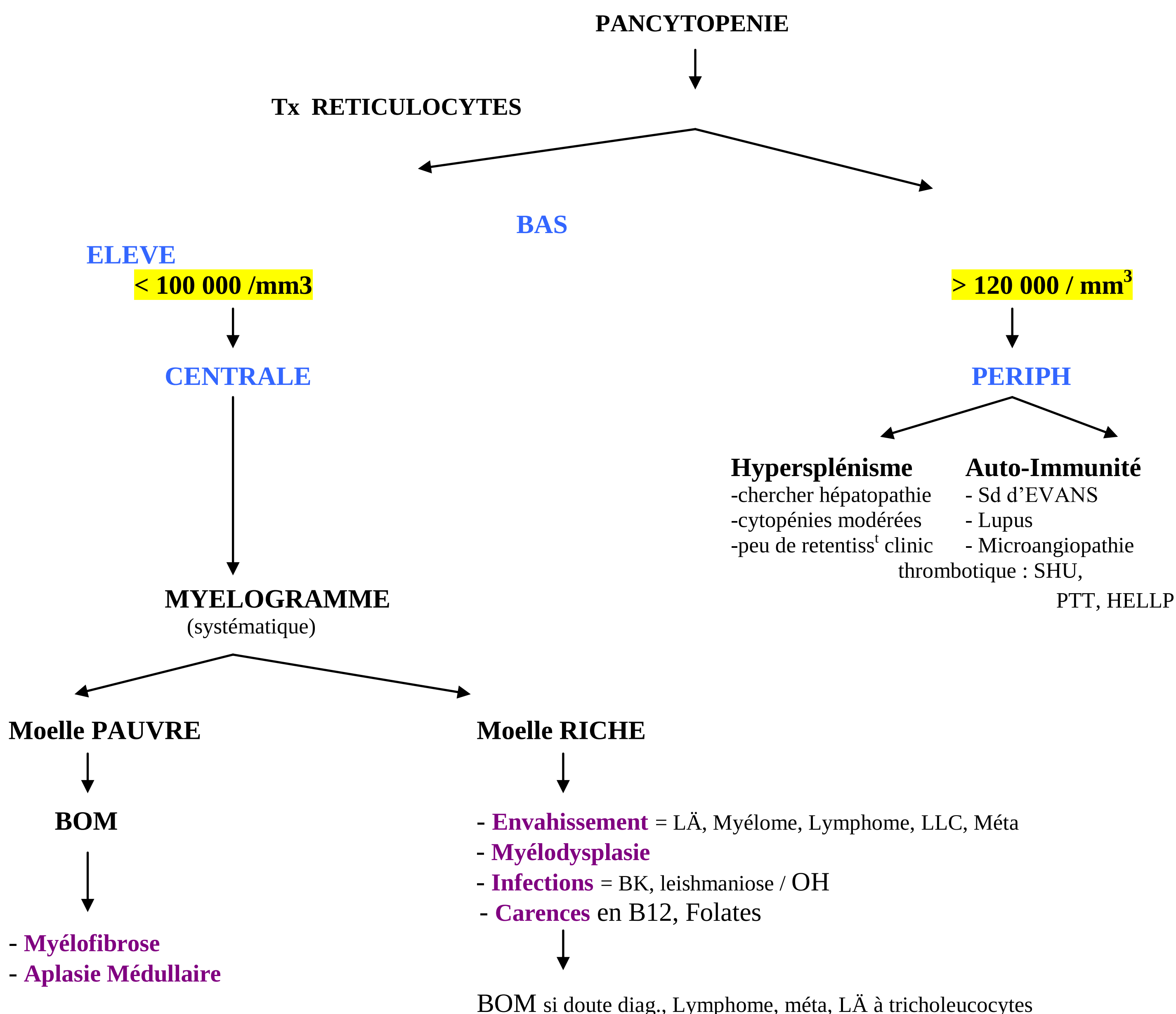
Diagnostic de gravité = appréciation de l'urgence médicale

- *CLINIQUES*
  - **Dyspnée de repos, angor : lié à anémie**
  - **Infections sévères :** septicémie, choc, pneumopathie : lié à leuconeutropénie
  - **syndrome hémorragique viscéral :** méningé, examen du fond d'œil, digestif
- *BIOLOGIQUES = PROFONDEUR DE LA PANCYTOPENIE*
  - **Hb < 8 g / dL**
  - **polynucléaires neutrophiles < 0,5 x 10^9/L soit < 500 / mm^3**
  - **plaquettes < 20 x 10^9/L soit < 20 000 / mm^3**
- *DE TELS ELEMENTS DE GRAVITE IMPOSENT, EN URGENCE :*
  - **Hospitalisation du patient**
    - **Pose d'une voie d'abord veineuse**
    - **Antibiothérapie à large spectre**
      - ⇨ dès que les prélèvements bactériologiques ont été réalisés (hémocultures)
      - ⇨ en cas de syndrome infectieux et de neutropénie sévère < 0,5 x 10^9 /L
    - **Transfusion d'unités plaquettaires**
      - ⇨ si syndrome hémorragique muqueux ou viscéral,
      - ⇨ ou thrombopénie < 20 x 10^9 /L.

Diagnostic étiologique

- *ESSENTIELLEMENT D'ORIGINE CENTRALE (MEDULLAIRE)*
- *EXCEPTIONNELLEMENT D'ORIGINE PERIPHERIQUE.*
- *INTERROGATOIRE*
  - **Atcd personnels (hémopathie maligne, hépatite virale) ou familiaux**
  - **Prise médicamenteuse : chimioT, sulfamides, sels d'Or**
  - **Exposition à irradiations, toxiques : benzène, pesticides**
  - **OH**
  - **Anomalies sur les numérations antérieures**
- *EXAMEN CLINIQUE*
  - **Splénomégalie ?**
  - **HTP ?**
  - **S. d'auto-immunité ? :** arthralgies, éruptions

- ***EXAMENS COMPLEMENTAIRES***
  - **Hémogramme + frottis**
    - Tx de réticulocytes : ↓ : origine centrale suspectée
    - Macrocytose
      - VGM > 120 : carence vitaminique
      - VGM moins élevé : OH, myélodysplasie
    - Recherche ç blastiques circulantes, tricholeucocytes (LA)
    - Schizocytes : oriente vers origine périphérique
    - Dacryocytes : myélofibrose
  - **Myélogramme et biopsie Ostéo-Médullaire**
    - **Résultats de la BOM et du myélo =>** parfois problème de classification entre aplasie et myélodysplasie (forme hypoplasique des myélodysplasies) => examen cytogénétique (caryotype médullaire)
  - **Selon points d'appel**
    - **Dosages : B12, Folates**
    - **Culture in vitro des progéniteurs medullaires**
    - **Biologie d'hémolyse, test de Ham-Dacie, phénotypage lymphocytaire : si suspiscion d'hémoglobinurie paroxystique nocturne**



Etiologies Centrales

- ***APLASIE MEDULLAIRE***[Q]
  - **Atteinte quantitative de la p° des 3 lignées myéloïdes**
  - **Myélogramme et BOM**
    - Moelle de richesse diminuée (voire désertique), sans myélofibrose ni envahissement médullaire par une hémopathie maligne ou un cancer métastatique
    - Augmentation relative des lignées non myéloïdes : lymphocytes, plasmocytes
  - **Aplasie médullaire grave si réticulocytes < 20.10^9 /L + plaquettes < 20.10^9 /L + PNN < $0,5.10^9$ /L**
  - **Aplasies médullaires acquises**
    - **De cause connue :**
      - **Médicamenteuses**[Q] (par un mécanisme toxique ou immunoallergique)
        - chloramphénicol, amydopyrine, hydantoïnes, anti-thyroïdiens de synthèse, colchicine, sels d'or…
        - surveillance hématologique rigoureuse de certains médicaments
        - enquête " policière " à la recherche de prise médicamenteuse suspecte
      - **Toxiques**[Q] : dérivés benzéniques, pesticides, irradiation
      - **Post-virale :**
        - post-hépatitiques[Q] classiques mais rares (hépatite non A-non B, non C, non D, non E, non F, non G)
        - CMV, parvovirus B19, VIH, dengue
      - **Dysimmunitaire :** aplasie du LEAD ou de la fasciite à éosinophile (syndrome de Schulman)
      - **Associée à Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne = maladie de Marchiafava-Micheli**
        - Rare, pathologie acquise corpusculaire de la mb érythrocytaire → hémolyse intra-vasculaire
        - 1/3 se présente sous la forme d'une pancytopénie modérée.
        - Evoquer le diagnostic devant des stigmates d'hémolyse + thrombopénie et (ou) neutropénie, stt si atcd de thrombose veineuse.
        - Myélogramme + BOM : aspect hypocellulaire ou normocellulaire (sans myélofibrose ni signe de dysmyélopoïèse).
        - Diagnostic / test de Ham-Dacie : mesure l'hémolyse in vitro des hématies du patient en présence de complément.
        - Due à un déficit d'expression de molécules ancrées à la mbrane çaire par un système glyco-lipidique ; le système GPI (glycosylphosphatydil-inositol). / mutat° du gène PIG-A. → diag par cytométrie en flux. Ce déficit touche les 3 lignées sanguines et les rend vulnérables à l'action du complément.
    - **Dans la majorité des cas (85 %), aucune cause n'est retrouvée : aplasie médullaire idiopathique**[D]
  - **Aplasies médullaires congénitales**
    - **Toute aplasie médullaire de l'enfant (rares)**
    - **Maladie de Fanconi**
      - La + fréquente, caractérisée par l'apparition progressive de la pancytopénie, vers l'âge de 5 ans => décès adolescence
      - Syndrome dysmorphique (inconstant) qui associe : retard staturo-pondéral, anomalie du pouce, microrétrognatisme et taches café au lait.
      - Diagnostic / examen cytogénétique qui montre un taux de cassure chromosomique important sous l'action d'agents alkylants de l'ADN.
    - **Sd de Zinsser-Engman-Cole : bcp + rare**

- ***SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES = ANEMIES REFRACTAIRES***
  - **Cytopénie d'origine centrale** avec une moelle riche mais maturation anormale → hyperhémolyse intramedullaire → hématopoïèse inefficace.
  - **L'anémie, arégénérative, est presque toujours présente**. (rarement isolée) **associée à une leuco- et (ou) une thrombopénie** (bi- ou pancytopénie)
  - **Anomalie acquise**, relativement **fréquentes** stt chez le **sujet âgé.**
  - **L'examen cytologique** (myelogramme) **permet une subdivision des myélodysplasies en plusieurs entités dont certaines sont des syndromes pré-leucémiques.**
    - **Anémie Réfractaire (AR)**
    - **AR avec sidéroblastes en couronne (ARS)**
      - ARS avec dysplasie de la seule lignée érythroblastique
      - ARS avec dysplasie multilignée (ARSMD)
    - **ARS avec dysplasie multilignée (ARSMD)**
    - **Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (CRMD)**

- **Anémie Réfractaire avec excès de blastes (AREB)**
  - AREB-1 (>5% ; < 10% de blastes médullaires)
  - AREB-2 (>10% ; < 20% de blastes médullaires)
- **SMD non classable**
- **SMD associé à une anomalie isolée 5q- (syndrome 5q-)**

- ***REMPLACEMENT DE LA MO PAR UN INFILTRAT CELLULAIRE ANORMAL OU PAR UNE MYELOFIBROSE***
  - **Infiltrations cellulaires de la moelle**[Q]
    - **Contexte clinique souvent évocateur.**
    - **Pancytopénie rarement sévère.**
    - **Il s'y associe souvent une discrète myélémie.**
    - **La moelle est envahie :**
      - ⇨ par une hémopathie maligne (stt : leucémie aiguë, lymphome malin, myélome, maladie de Waldenström)
      - ⇨ par un processus métastatique diffus d'une tumeur solide (k du sein, du poumon à petites ç, neuroblastome…)
  - **Myélofibroses**
    - **Souvent : anomalie non spécifique observée en association avec une autre pathologie hématologique**
      - ⇨ aiguë : leucémie aiguë ou mégacaryoblaste…
      - ⇨ chronique : splénomégalie myéloïde ou leucémie à tricholeucocytes…
    - **Très rarement : myélofibrose aiguë primitive = splénomégalie myéloïde**
      - ⇨ Sd myéloprolifératif rare
      - ⇨ > 50 ans, sexe ratio = 1
      - ⇨ Myélofibrose d'origine inconnue + métaplasie myéloïde de la rate et du foie qui retrouvent leurs f° hématopoïétiques fœtales

Pancytopénies d'origine périphérique

- ***HYPERSPLENISME*** (contexte : cirrhose, maladie de surcharge, parasitose, sarcoïdose, lymphome,...)
  - **séquestration excessive des GB et Pq ds la rate**
  - **→ bicytopénie modérée et bien supportée en général**
  - **cf Q 073**
- ***CAUSE AUTO-IMMUNE***

Source : Fiches Rev Prat, medline, rdp

Classification des Syndromes MyéloProlifératifs
• Leucémie myéloïde chronique (LMC) Ph1+, t(9 ;22)(q34 ;q11), BCR/ABL
• Leucémie neutrophile chronique
• Leucémie éosinophile chronique / syndrome hyperéosinophilique
• Myélofibrose idiopathique (MF) (Splénomégalie myéloïde)
• Polyglobulie vraie (PV) : Maladie de Vaquez
• Thrombocytémie essentielle (TE)
• Syndrome myéloprolifératifs inclassables

Anémie



Définition

♀ Hb< 12 g/dl
♂ Hb< 13 g/dl
Gestationnelle < 10,5 g/dl

Sd anémique :
- **Asthénie + palpitations + vertiges + pâleur cutanéo-muqueuse + dyspnée d'effort**
- **Tachycardie régulière avec souffle systolique anorganique**
- dans les formes sévères : polypnée permanente + signes d'hypoxie tissulaire : angor fonctionnel, céphalées, lipothymies, bourdonnements d'oreilles, ou perception de mouches volantes = myodésopsies.

Anémie MICROCYTAIRE HYPOCHROME : VGM<80, CCMH<32%

⇒ doser Fer sérique, CS, ferritine, transferrine

- CARENCE MARTIALE Q312
- ANEMIE INFLAMMATOIRE EVOLUEE
  - **Physiopath :**
    - **Perturbation synthèse d'EPO par les cytokines inflammatoires → insuff. de érythropoièse**
    - **Macrophages séquestrent le fer libéré par hémolyse→ ↓ synthèse Hb → microcytose**
    - **2 phases :** normochrome, normocytaire arégénérative puis microcytaire, hypochrome
  - **Diagnostic**
    - Clinique
      - Installation progressive→ bien supportée
      - Sd infl. Clinique :AEG, sueurs, fièvre
      - Signes de la maladie causale
    - Bio
      - ⇨ **Anémie modérée**
      - ⇨ **Thrombocytose**
      - ⇨ **Hyperleucocytose à PN**
      - ⇨ **Sd infl. :**
        - Fer sérique↓ (en pratique, dosage peu fiable)
        - CTF ⊥ ou ↓ (capacité totale de fixation de la siderophilline = transferrine),
        - CS ⊥ (coefficient de saturation de la transferrine)
        - Ferritinémie↑(autres causes :hépatopathie, OH, hémochromatose et surcharges en fer, lyse çaire, congénitale)
        - VS↑, fibrinogène↑, hyper-γ-,hyper-α-2-globulinémie, hapto↑, CRP↑
  - **Etiologies :** Maladies de système, néoplasies, infectieuses
  - **Ttt étiologique**
- THALASSEMIE => *Q310*
- ANEMIE REFRACTAIRE SIDEROBLASTIQUE (HEREDITAIRE OU ACQUISE) => *Q 313*

Anémie microcytaire (VGM< 80) Fer sérique			
< 12µmol		>12µmol	
CTF↑ CS↓ Ferritine↓ VS⊥ ↓ CARENCE MARTIALE	**CTF↓ CS⊥ ferritine↑ VS↑ ↓ A.INFLAMMATOIRE**	**Atcd Ethnie Electrophorèse ↓ THALASSEMIE**	**A.SIDEROBLASTIQUE ↙ Héréditaire ↙ Acquise**

Anémie NORMO–MACROCYTAIRE NORMOCHROME *80 < VGM < 100*

⇒ doser réticulocytes

⌖ REGENERATIVE = réticulo >120.000/mm^3

- **ANEMIE AIGUE HEMORRAGIQUE**
  - **Physiopath.**
    - **Hgie rapide et importante → hypovolémie → vasoC → afflux liquide extra-vascu. ds vx+rétention HS**
    - **hypoxie→EPO→hyperréticulocytose** (retardée)
  - **Pronostic** = terrain(♥, cirrhotique, agé --), rapidité et abondance hgie, rapidité du ttt
  - **Urgence thérapeutique : remplissage**
  - **Diagnostic**
    - **Clinique++**
      - Sd anémique important, brutal
      - S. de choc hypovolémique : gravité jugée sur la TA[Q++]
      - Hgie extériorisée ou non++
      - Paleur peau et muqueuses, TA ↓↓, pouls petit rapide, marbrures, polypnée, sueurs, extrémités froides, soif, vertiges, bourdonnements d'oreille
    - **chercher tble hémostase favorisant hgie**
  - **CAT en urgence cf.choc**
    - **Prélèvements**
      - NFS Pq (sous-estime++ car perte Hb+plasma),
      - groupe sanguin ABO, Rh RAI 1° et 2° détermination,
      - Bilan standard d'hémostase
      - Iono, créat
    - **Réa**
      - O2 nasal
      - VVC plasmion puis CG → maintenir TA > 10
      - Surveillance : TA, pouls, cs, diurèse, PVC
    - **Ttt étio**

- **ANEMIES HEMOLYTIQUES ⇒ COOMBS + FROTTIS SANGUIN+HAPTO+LDH+BILI.LIBRE.**
  - **Corpusculaires (constitutionnelles, héréditaires)**
    - **Anomalies de la mb**
      - ⇨ Sphérocytose héréditaire= MC
      - ⇨ Elliptocytose, acanthocytose…
    - **Hemoglobinopathies :**
      - ⇨ Thalassémies
      - ⇨ Drépanocytose
      - ⇨ Hémoglobinose C,D,E
    - **Anomalies enz.**
      - ⇨ Déficit en G6PD,
      - ⇨ pyruvate kinase
  - **Hémoglobinurie paroxystique nocturne (corpusculaire acquise)**
  - **Extra-corpusculaires (acquises)**
    - **Immuno = Coombs +**
      - ⇨ AHAI Q311
      - ⇨ AH immuno-allergique : Ac circulant actif en présence médocs
        - IgG :péni, céphalo
        - Complément :rifampicine, quinine, INH, sulfamide, phénacétine
      - ⇨ AH allo-immune
    - **Non immuno**
      - ⇨ Mécanique (hémolyse intravasculaire, schizocytes, LDH↑↑)
        - valves mécaniques,
        - lithiases biliaires
        - SHU, PTT
        - K métastatiques diffus
        - HTA maligne
        - Eclampsie
        - CEC
      - ⇨ Infectieuse (palu, bact., babéiose …) → AH fébrile =HAA
      - ⇨ Toxique : saturnisme, venin, champignons, médocs (sulfamides, phénacétine, sulfones)

- **REPARATION D'UNE ANEMIE D'ORIGINE CENTRALE**

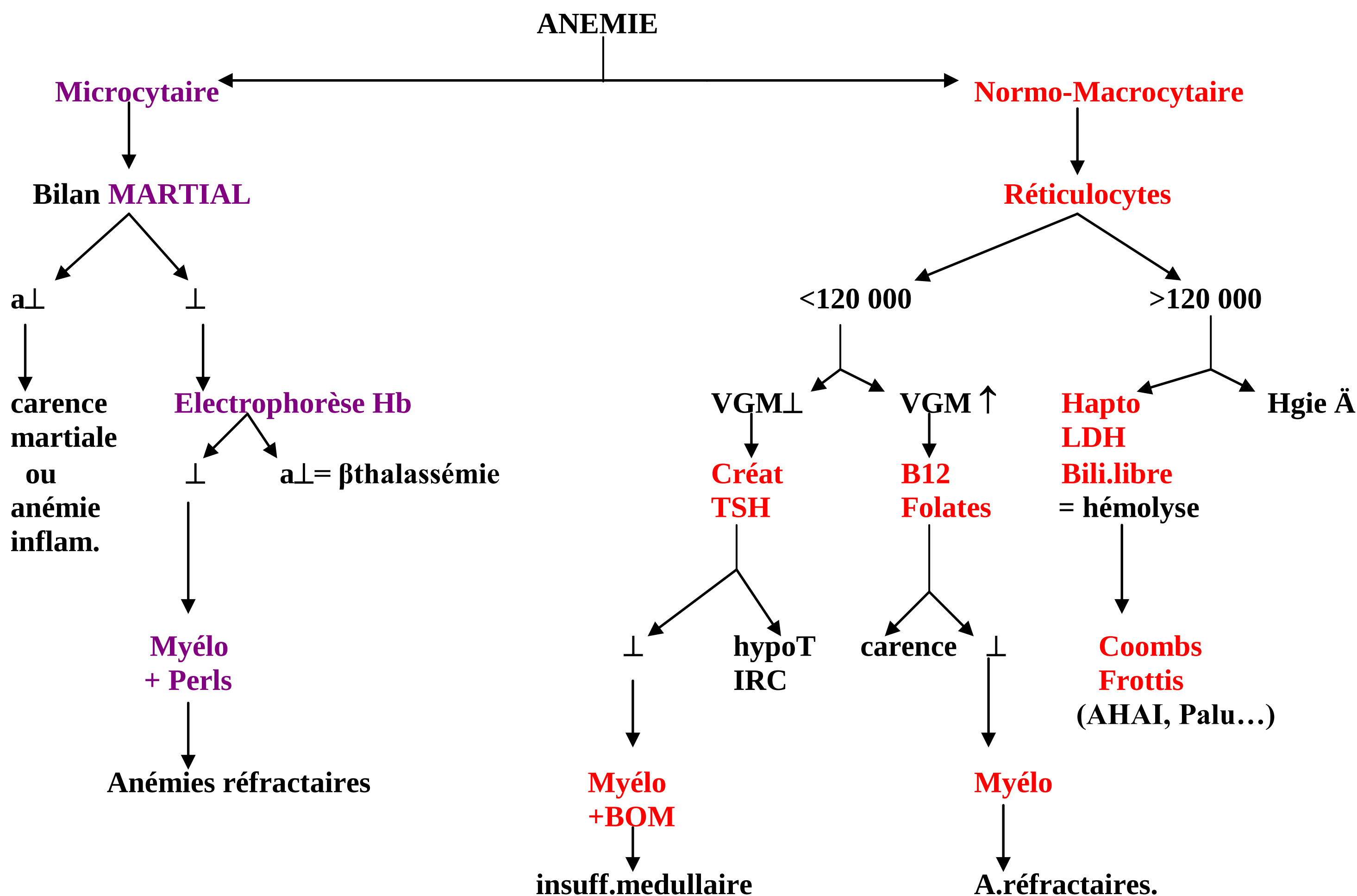
⌖ AREGENERATIVE = réticulo < 100.000/mm3

⇒ **créat, TSH, Myélogramme**

- **CAUSES EVIDENTES : Ins rénale chronique , cirrhose, hypothyroïdie**
- **A.INFL., MARTIALE AU DEBUT → VGM ⊥**
- **MYELO :**
  - **Mégaloblastose medullaire : A.Carentielle (folates, B12) → VGM↑↑ (Q313)**
  - **Myélogramme sans mégaloblastose :**
    - **Erythroblastopénie isolée** : virale (parvoB19,BK,leishmaniose), toxique, AI, idiopathique, congénitale.
    - **Moelle riche :**
      - ⇨ Envahissement : leucémie, Lymphome, Myélome, Méta
      - ⇨ Myélodysplasie = A. réfractaire
    - **Moelle pauvre → BOM → aplasie, myélofibrose**
    - **Saturnisme**
      - ⇨ Inhibition enzyme de la synthèse de l'hème (ALA synthase, ALA déshydrase, Hème synthase) et diminution de la durée de vie des GR
      - ⇨ Anémie normocytaire normochrome si intox au Pb isolée, mais svt microcytaire hypochrome par carence martiale associée

Anémies régénératives :
1-Hgie Ä
2-Hémolyse
3-anémie centrale en voie de guérison

Anémies Microcytaires :
1-ferriprive
2-inflammatoire
3-β thalassémie



Thrombopénie

(OD)



Définitions

- **Thrombopénie = plaquettes < 150.10^9 / L (150 000 / mm³).**
- **Complications hémorragiques**
  - En l'absence de trouble associé de l'hémostase ou de la coagulation ne surviennent que pr thrombopénie inferieure à 30.10^9/L soit **30 000** plaq/mm3
  - Les hémorragies viscérales ne se produisent habituellement que si thrombopénie < 10.10^9/L =**10 000** plq/mm3
- **Origines**
  - **centrale :** par défaut de production**,**
  - **périphérique :** par consommation, anomalie de la répartition, ou destruction immunologique**.**
  - **distinction sur le contexte clinique, les examens biologiques standard et myélogramme obtenu par ponction de la moelle sternale.**

Circonstances du diagnostic

- **ASYMPTOMATIQUE DECOUVERTE A L'OCCASION D'UNE NUMERATION SYSTEMATIQUE.**
- **SD HEMORRAGIQUE** dont les caractéristiques sont communes à toutes les pathologies entraînant une anomalie de l'hémostase primaire :
  - **Limité à un purpura cutané** péléchial ou ecchymotique, plan, ne s'effaçant pas à la vitropression, prédominant aux membres inférieurs.
  - **Sd hémorragique cutanéomuqueux :**
    - Hématomes extensifs,
    - Bulles hémorragiques dans la bouche,
    - Saignements muqueux à type d'épistaxis (évocatrices lorsqu'elles sont bilatérales), gingivorragie, ménométrorragie
  - **Hémorragies viscérales graves**
    - **+ rares.**
    - presque toujours précédées par un sd hémorragique cutanéo-muqueux.
    - Hémorragies digestives,
    - Hémorragies cérébro-méningées évoquées en cas de céphalée / anomalie examen neurologique.
    - Hémorragies rétiniennes au fond d'œil prédictive d'hémorragies graves => stt cérébro-méningées.

Diagnostic étiologique

- **INTERROGATOIRE**
  - **Ancienneté de la thrombopénie** (récupérer les numérations antérieures)
  - **Antécédents personnels ou familiaux**
    - épisodes de syndromes hémorragiques spontanés, souvent discrets,
    - lors d'interventions chirurgicales
  - **Liste des médicaments ingérés** dans les semaines précédant la survenue de la thrombopénie
  - **Fdr pr infection par VIH**
  - **Transfusion récente** → purpura post-transfusionnel
  - **Syndrome grippal dans les semaines précédentes**
  - **Signes orientant vers une connectivite :** arthralgies, photosensibilité, syndrome de Raynaud, fausses couches spontanées répétées, alopécie, phlébites récidivantes.
- **EXAMEN PHYSIQUE**
  - **Importance du syndrome hémorragique + signes d'anémie qui traduirait sa sévérité .**
  - **Adénopathies et (ou) splénomégalie**
    - → hémopathie maligne ou infection VIH
    - si surcharge pondérale : splénomégalie recherchée par l'échographie (rate ≥13 cm)
  - **Signes d'hépatopathie chronique (**angiomes stellaires, hépatosplénomégalie, érythrose palmaire) → hypertension portale et une thrombopénie par hypersplénisme
  - **Syndrome infectieux.**

- **EXAMENS PARACLINIQUES → CONFIRMER LA REALITE DE LA THROMBOPENIE**
  - **Thrombopénie sans signe hémorragique** → éliminer une fausse thrombopénie due à une agglutination des plaquettes in vitro secondaire à la présence d'un Ac anti-plaquettes actif uniquement en présence d'un anticoagulant, l'EDTA →frottis sanguin : agglutinats de plaquettes.
  - **Examens de première intention**
    - **Groupe sanguin et recherche d'agglutinines irrégulières.**
    - **NFS-frottis:** recherche des anomalies qualitatives et (ou) quantitatives des autres lignées → thrombopénie centrale. + recherche de schizocytes + réticulocytes.
    - **Hémostase : TP, TCA, fibrinogène + D-dimères + recherche de PDF** si suspision CIVD.
    - **Bilan hépatique :** transaminases, bilirubine, γ-GT, phosphatases alcalines.
    - **Sérologie VIH après accord.**
    - **Myélogramme :**
      - ⇨ précise la nature centrale ou périphérique de la thrombopénie.
      - ⇨ par ponction sternale (sans précautions particulières, même en cas de thrombopénie profonde).
      - ⇨ **Centrale** : Diminution voire disparition des mégacaryocytes ± anomalies morphologiques témoignant d'un trouble de maturation des mégacaryocytes en cas de dysplasie. ± cellules aN (leucémiques ou cellules métastatiques).
      - ⇨ **Périphérique** : Moelle normale et riche en mégacaryocytes.
    - **Biopsie médullaire**
      - ⇨ si myélogramme ne permet pas de conclure (ponction blanche)
      - ⇨ But : appréciation qualitative plus précise de l'hématopoïèse.
      - ⇨ Complication possible par un hématome lorsque la thrombopénie est profonde
      - ⇨ Précautions avant de la réaliser : transfusions de plaquettes ou corticothérapie préalable.

  - **Examens de deuxième intention**
    - **Thrombopénie périphérique**
      - ⇨ **Coombs plaquettaire** = Test de DIXO : Recherche d'Ac anti-plaquettes dans le sérum du patient (test indirect) et (ou) fixés à la surface des plaquettes (test direct).
        - Un test positif est en faveur d'un mécanisme immunologique de la thrombopénie.
        - possible faux + et faux négatif (10 %)
        - utile surtout si doute diagnostique et stt si thrombopénie modérée
      - ⇨ **Immunocapture :** Techniques plus spécifiques (MAIPA mettant en évidence des Ac dirigés spécifiquement contre certains antigénes de la surface des plaquettes: GP IIb-IIIa, GP Ib-IX)
      - ⇨ **Sérologies virales** (EBV, CMV, hépatites…) en fonction du contexte clinique.
      - ⇨ **Recherche connectivite** => stt lupus
        - Ac anti-nucléaires , Ac antiDNA natif , Ac anti Ag soluble (antiSm , AntiSSA, SSB , antiRNP)
        - Test de Coombs direct en cas d'anémie .
        - Sd des APL = anticoagulant circulant , Ac anti-cardiolipine, Ac antiβ2microglobuline, TPHA/VDRL
    - **Mesure de la durée de vie isotopique des plaquettes**
      - ⇨ Marquer les plaquettes du patient avec un isotope (indium 111)
      - ⇨ Mesurer la décroissance de la radioactivité.
      - ⇨ **Centrale :** durée de vie des plaquettes ⊥ = environ **6 à 8 jours**
      - ⇨ **Périphérique :**
        - Très raccourcie < 2 jours.
        - Détermination du lieu de destruction des plaquettes [splénique et (ou) hépatique] → guide les indications thérapeutiques.
      - ⇨ Examen lourd et coûteux réservé aux situations où le mécanisme est peu clair et (ou) intriqué.
    - **Thrombopoïétine TPO**
      - ⇨ Si thrompbopénie centrale = tx élevé
      - ⇨ Si thrombopénie périph. = tx normal
    - **Plaquettes réticulées**
      - ⇨ Comptage des plaquettes fraichement libérées par la MO marquées par du fluorochrome: périph ↑, central ↓

Etiologies

- **THROMBOPENIES CENTRALES**
  - **Moelle pauvre en mégacaryocytes**
  - **Atteinte fréquente des autres lignées.**
  - **Souvent acquises, thrombopénies constitutionnelles rares.**

➢ **Hémopathie maligne**
- Hémopathie lymphoïde (lymphomes, leucémie lymphoïde chronique…)
- Leucémie aiguë lymphoblastique ou myéloblastique.
- Leucémie aiguë à promyélocytes (LAM3) au cours de laquelle le mécanisme de la thrombopénie associe une insuffisance de production + CIVD

➢ **Aplasie médullaire**
- **Idiopathique :** à phase de guérison, une thrombopénie isolée peut persister > 3 mois
- **Secondaire à une exposition à un toxique (** radiothérapie, chimiothérapie, médicaments , benzène)
- **Secondaire** à une infection virale, en particulier par le virus de l'hépatite A ? .

➢ **Myélodysplasie (→ mégacaryocytopoïèse inefficace)**
- Myélodysplasie primitive
- Myélodysplasie secondaire post chimiothérapie prolongé .

➢ **Myélofibrose**

➢ **Infections :** rougeole, oreillons, EBV, CMV, parvovirus B19 / infection des mégacaryocytes

➢ **Envahissement de la moelle par des cellules métastatiques**
- **ponction sternale :** présence de cellules métastatiques extra-hématopoïétiques.
- cancers les + souvent en cause sont : estomac, sein, prostate**.**

➢ **Carence aiguë en folate**
- Une thrombopénie profonde d'installation brutale peut en être le premier signe.
- Elle survient souvent dans un contexte de réanimation lourde.

➢ **Intoxication alcoolique aiguë :** contexte clinique est alors évocateur.

➢ **Thrombopénies centrales constitutionnelles (rares).**
- **Congénitales**
  - ⇨ Sd de Fanconi
  - ⇨ Amégacaryocytose congénitale
  - ⇨ Thrombopénies néonatales virales : rubéole, CMV, VIH
  - ⇨ ttt de la mère / thiazidiques pdt la grossesse
- **Héréditaires : l'enquête familiale permet souvent d'aboutir au diagnostic.**
  - ⇨ Sd de Wiscott-Aldrich (hérédité liée au sexe)
  - ⇨ Autoso. Dominantes, les + f.
    - Thrombopénie constitutionnelle héréditaire
    - m. de Willebrand
  - ⇨ Auto.récessif

- **THROMBOPENIES PERIPHERIQUES PAR CONSOMMATION**

➢ **Purpuras infectieux :** septicémie stt à gram - , méningocoque .

➢ **Coagulation intravasculaire disséminée** **Q315**
- Cause la plus fréquente de thrombopénie par consommation.
- Elle peut être modérée et se traduire uniquement par des anomalies biologiques sans traduction clinique, ou au contraire sévère et s'accompagner d'un syndrome hémorragique grave.
- Contexte : sepsis grave, k (stt prostate), pathologies obstétricales, LAM3, accident transfusionnel , hypothermie crush Sd , polytrauma, IHC aigue ,venins de serpent ou pancréatite aigue

➢ **Microangiopathies thrombotiques**
- **Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) = syndrome de Moschowitz,**
  - ⇨ Fièvre, signes neurologiques centraux fluctuants et syndrome hémorragique d'intensité habituellement modérée : purpura ecchymotique.
  - ⇨ Due à la formation de microthomboses disséminées qui expliquent la consommation des plaquettes et l'hémolyse mécanique des globules rouges à leur niveau.
  - ⇨ Biologique
    - thrombopénie
    - insuffisance rénale aiguë
    - anémie hémolytique (présence de schizocytes en grand nombre témoigne du caractère mécanique de l'hémolyse)
    - réticulocytes ↑
    - ↑LDH, bilirubine non conjuguée ↑, taux de l'haptoglobine ↓↓
  - ⇨ peut accompagner une infection virale stt VIH, compliquer l'évolution d'un lupus ou d'une greffe de moelle, ou s'observer au cours de certains k comme la linite gastrique.

- **Syndrome hémolytique et urémique (SHU) :** enfant, tableau voisin du PTT mais l'atteinte rénale est au premier plan (notion de GEA à E.coli O157 :H7) → Q 086
- **On rapproche de celui-ci, le HELLP syndrome (+ néphroangiosclérose maligne de l'HTA maligne ?)**

➢ **Consommation d'o. iatrogénique :** échanges plasmatiques, CEC, transfusions massives.

- **THROMBOPENIES PERIPHERIQUES PAR ANOMALIE DE REPARTITION**

➢ **Hypersplénisme :**
- Splénomégalie le plus souvent due à une HTP dont la principale cause en France est la cirrhose OH
- **Sujet ⊥ :** 2/3 du pool plaquettaire circule ds les vx et 1/3 ds rate avec échanges cst
- **Sujet ayant une SMG :** pool splénique peut augmenter jusqu'à 80%
- **Thrombopénie habituellement modérée = > 50. 10^9/L**
- **Neutropénie + anémie modérée.**
- N'entraîne pas directement de complications hémorragiques.
- **Diagnostic**
  - ⇨ Contexte clinique
  - ⇨ Mise en évidence de la splénomégalie
  - ⇨ Signes d' HTP : présence de VO à la FOGD , inversion du flux de la veine porte au doppler,
  - ⇨ Voire réalisation d'une PBH (par voie transjugulaire lorsque la thrombopénie est profonde) pour authentifier la présence d'une hépatopathie chronique.

➢ **Hypothermie : séquestrat° hépatique**

- **THROMBOPENIES PERIPHERIQUES PAR DESTRUCTION IMMUNOLOGIQUE**

➢ **PTI[Q++] Purpura thrombopénique Immunologique : diag.d'élimination**
- **Dues à la présence d'un auto-anticorps :purpura thrombopénique auto-immun (PTAI)**
  - ⇨ Existence d'auto-Ac reconnaissant des déterminants antigéniques de la mb pq → se fixent sur la pq → **destruction par le système des phagocytes mononuclées stt spléniques**.
  - ⇨ Etio :
    - **Isolé** : idiopathique.
    - **Secondaire** : lupus (si associé à AHAI =syndrome d'Evans) , hémopathie lymphoïde (lymphome, leucémie lymphoïde chronique), Infection virale aiguë ou chronique (surtt **VIH** : CIC adhérant aux Pq)
  - ⇨ Diagnostic:
    - Thrombopénie majeure isolée sans anomalie des autres lignées
    - Absence d'anomalies de l'hémostase
    - Myélogramme : moelle normale et riche en mégacaryocytes
    - Ac anti-plaquettes dans le sérum et (ou) à la surface des plaquettes dans 90 % des cas
    - Cause médicamenteuse a été éliminée.
  - ⇨ Evolution dépend du terrain.
    - enfant survient souvent dans les semaines qui suivent une infection virale. La thrombopénie est alors souvent sévère, d'installation brutale, et presque toujours transitoire : 80 % évoluent selon un mode aigu et guérissent en quelques semaines.
    - Adulte : évolution chronique, seuls 20 à 30 % des patients guérissent en moins de 6 mois, spontanément ou après un traitement par corticoïdes et (ou) immunoglobulines intraveineuses, splénectomie si échec ttt médical
- **Dues à la présence d'un allo-Ac (thrombopénie néonatale allo-immune et purpura post-transfusionnel),**
  - ⇨ cause rare de thrombopénie.
  - ⇨ les glycoptn membranaires plaquettaires expriment un polymorphisme antigénique qui permet de définir des groupes plaquettaires (phénotype).
  - ⇨ Chez les sujets possédant un phénotype plaquettaire rare, la transfusion ou la grossesse peuvent entraîner l'apparition d'alloanticorps anti-plaquettes
  - ⇨ **Thrombopénie néonatale**
    - Passage transplacentaire d'alloAc de nature IgG de la mère vers l'enfant formé lors d'une grossesse ou transfusion anterieure . Exemple : ♀de phénotype plaquettaire rare HPA1a négatif possédant un alloAc anti-HPA1a, il existe un risque élevé de thrombopénie néonatale si l'enfant est de phénotype HPA1a +.
    - Diagnostic = meé de l'allocanticorps dans le sérum de la mère et de l'enfant + étude des phénotypes plaquettaires de la mère, du père et de l'enfant.
  - ⇨ **Purpura post-transfusionnel Q 317**
    - le + souvent chez des patients de phénotype plaquettaire HPA1a négatif présentant un alloanticorps anti-HPA1a apparu lors d'une grossesse ou d'une transfusion antérieure.
    - À l'occasion d'une nouvelle transfusion contenant des plaquettes de phénotype HPA1a +, les allocanticorps du receveur → destruction des pq transfusées + pour une raison que l'on ignore, des plaquettes HPA1a - du receveur.
    - Thrombopénie, souvent sévère, survient dans les 10 jours qui suivent la transfusion.

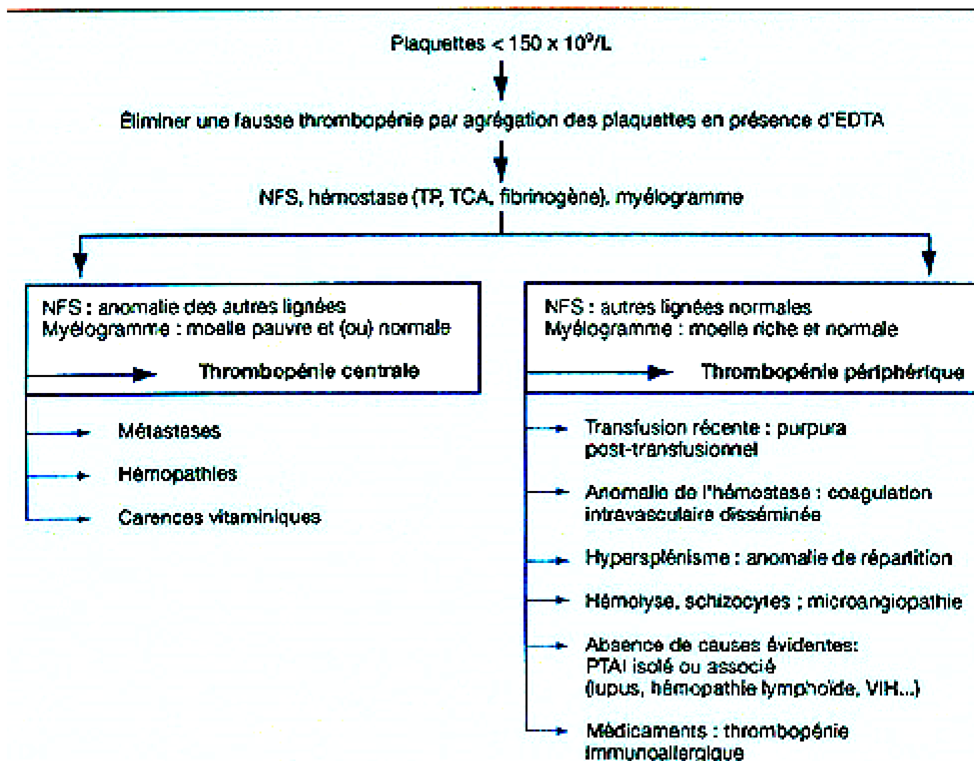
- **Dues à la présence d'un Ac reconnaissant les plaquettes en présence d'un médoc (immunoallergique).**
  - ⇨ Secondaires à la présence d'un anticorps capable de se fixer sur la membrane plaquettaire uniquement en présence du médicament responsable.
  - ⇨ Brutale, sévères, et souvent associées à un syndrome hémorragique important.
  - ⇨ Elles guérissent en règle en moins de 10 jours après l'arrêt du médicament responsable.
  - ⇨ Diagnostic sur le contexte clinique.
  - ⇨ **Thrombopénies à l'héparine Q 373**
    - mécanisme immunoallergique
    - fréquentes
    - quel que soit le type d'héparine utilisée
    - numération des plaquettes doit donc être systématique dans les 5 à 10 jours qui suivent la mise en route d'un traitement par héparine, même à dose préventive (obligation médico-légale).
    - peut se compliquer de thromboses artérielles ou veineuses souvent graves.
    - complications hémorragiques rares.

Apprécier la gravité d'une thrombopénie

- **APPRECIER LE RISQUE HEMORRAGIQUE => CONDITIONNE LES INDICATIONS TTTIQ.**
- **INTENSITE DU SYNDROME HEMORRAGIQUE**
  - Critère essentiel.
  - Existence d'un syndrome hémorragique cutanéo-muqueux important ou d'un saignement viscéral important.
  - Les ménométrorragies graves sont fréquentes et à considérer comme un signe de gravité si leur volume entraîne une anémie importante.
- **MECANISME DE LA THROMBOPENIE**
  - A thrombopénie égale le risque de complication hémorragique est plus élevé en cas de ***thrombopénie centrale***.
- **TERRAIN : RISQUE EST MAJORE**
  - Chez le sujet âgé ou chez le nourrisson,
  - En cas de prise de médicaments entraînant un trouble surajouté de l'hémostase ou de la coagulation (aspirine, AINS, AVK)
  - Nécessité de pratiquer un geste traumatique même mineur
- **CHIFFRE DE PLAQUETTES**
  - Il est exceptionnel qu'une complication hémorragique grave survienne lorsque le chiffre de plaquettes est > 10.10^9/L, sauf en cas d'anomalies de l'hémostase ou de la coagulation ou de lésions viscérales associées.
  - Interprétation isolée de la thrombopénie est dc insuffisant pour apprécier le risque hémorragique.

Principaux médocs inducteurs de thrombopénie (toxique/immunoallergique)

Thrombopénie centrale	**Thrombopénie périphérique**
Chimiothérapie antinéoplasique	Quinine
Colchicine	Quinidine
Dérivés du benzène	Digitalique
Thiazidiques	Sulfamide hypoG et antibacterien
Radiothérapie	HNF et HBPM
Antiviraux	Sels d'or
	Dépakine
	Alpha méthyl Dopa



Source : Fiches Rev Prat, impact, rdp, Mothy

Trombocytose

(OD)

Définitions

- **Thrombocytose = hyperplaquettose = plaquettes circulantes > 500.10^9/L confirmée par deux examens différents**
- **Normale de 150 à 400.10^9 / L**
- Pool splénique de plaquettes = 1/3 de cette valeur à l'état normal
- Thrombocytémies = augmentation du nbre de plaquettes dans le cadre d'un syndrome myéloprolifératif.
- Thrombocytémie essentielle = primitive = variété particulière de sd myéloprolifératif = prolifération presque exclusive de la lignée mégacaryocyto-plaquettaire

Hyperplaquettoses secondaires ou réactionnelles

- MECANISME
  - Soit stimulation exogène à la MO de la lignée mégacaryocytaire
  - Soit anomalie de répartition périphérique du stockage des plaquettes
- DIAGNOSTIC EVOQUE SUR :
  - Contexte clinique et bio : Sd inflammatoire clinique ou bio, carence martiale, splénectomie ou asplénie.
  - Thrombocytose svt < 800 000 plaq et transitoire
  - Complications st rares et les fonctions plaquettaires normales
  - Argument de fréquence : 1iere cause des thrombocytose
- CAUSES
  - **Hyperplaquettoses transitoires**
    - **Mécanisme difficile à classer.**
      - Imputées à l'exercice, au stress, à un traumatisme, surtout s'il est compliqué de fracture, ou dans les jours suivant une intervention chirurgicale ou un accouchement. L'adrénaline aurait un rôle dans l'augmentation du chiffre de plaquettes, probablement par démargination des plaquettes.
      - Régénération medulaire transitoire : après un épisode d'hémorragie[Q] ou à une phase d'hémolyse.
      - Hyperplaquettose dites « de rebond »
        - Suite à une thrombopénie par défaut de production ou excès de destruction : intox OH aiguë, ttt d'un Biermer, réparation d'une thrombopénie périphérique ou d'une agranulocytose médicamenteuse.
        - Les + fréquentes succèdent à l'utilisation de ***chimiothérapies*** entraînant une hypoplasie transitoire.
      - Traitement par la vincristine susceptible d'induire une hyperplaquettose par un mécanisme mal connu.
    - **Habituellement de cause évidente ds le contexte, modérées, asymptomatiques et de courte durée**
    - **Aucun risque hémorragique ou thrombotique spécifique et ne nécessitent pas de ttt anticoagulant** (sf si contexte clinique nécessite un ttt préventif de thrombose.)
  - **Hyperplaquettoses durables**
    - **Modérées < 1 000.10^9/L** (parfois + si combinaisons de plusieurs facteurs étiologiques)
    - **En général asymptomatique**
    - **Complications hémorragiques et thrombotiques sont rares chez les patients dépourvus de FDR**
    - ***Splénectomie***[Q++++]
      - Hyperplaquettose post-splénectomie prévisible non constante (< de 1/2)
      - Délai d'apparition [Q] de 1 à 10 jours avec pic atteint en 1 à 3 semaines = svt > 1 million de plaq.
      - Retour progressif à la normale en 3 à 6 mois.
      - Si splénectomie faite pour une affection responsable d'une anémie chronique, la thrombocytose est plus marquée.
    - ***Asplénie***
      - Hyperplaquettoses chroniques modérées suspecté sur la présence de corps de Jolly[Q] au frottis (corpuscules arrondis basophiles de certains GR) qui st normalement éliminés ds la rate
      - Confirmé par l'échographie
    - ***Carence martiale***[Q++++]
      - Inconstante (30%) presque tjrs modérées < 1 000.10^9/L
    - ***Syndrome inflammatoire***[Q+++++] ***chronique et infection aigue ou chronique***
      - Dosage de la CRP = reflet de la production d'IL6 = facteur stimulant indirect de la thrombopoïèse.
      - Particulière fréquence ds : vascularite, PR[Q], lupus, PAN, BK, sarcoïdose, entérocolopathies, cancer [Q] dt KBP[Q] dt Mie de Hogdkin[Q,] etc...

Hyperplaquettoses primitives

- **CARACTERISTIQUES GENERALES**
  - **Sur le nbre de plaquette =** généralement > 1 000. 10^9/L.
  - **S de thrombopathie** (syndrome thrombotique et syndrome hémorragique).
  - **Possible anomalie morphologique plaquettaire** (plaquettes géantes).

- **SYNDROME MYELODYSPLASIQUE**

  On peut rencontrer une thrombocytose ds ces Sd mais le + svt on retrouve une thrombopénie associé à une thrombopathie. Le + svt ds l'ASIA que l'on retrouve une thrombocytose modérée.

- **SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS**

  Temps essentiel du diagnostic d'hyperplaquettose primitive.

  LMC Q++++
  - Hyperplaquettose a surtout une **signification pronostique =>** L'apparition secondaire d'une hyperplaquettose au cours de l'évolution des LMC ou d'une thrombopénie est souvent synonyme de l'imminence de l'acutisation.

  Mie de Vaquez Q++++
  - L'hyperplaquettose revêt une **valeur diagnostique** indiscutable => critère mineur du PVSG (Q 309) mais n'entre pas dans le cadre des facteurs prédictifs du risque de thrombose qui sont au contraire corrélés à l'âge et aux Atcd thrombotiques des patients.

  Splénomégalie myéloïde Q++++
  - Thrombocytose + rare

  En fait, toute la difficulté du diagnostic de thrombocytémie vient du fait que bien qu'une hyperplaquettose puisse apparaître totalement isolée, les diagnostics précédents doivent être soigneusement éliminés

  Thrombocytémie essentielle Q++ ***: Diagnostic d'élimination***
  - **Un des sd myéloprolifératifs les + fréquents => > à la LMC et à la splénomégalie myeloide.**
  - **Répartition selon l'âge et le sexe :**
    - Age moyen 60 ans, globablement prédominance féminine (sex ratio : 1,67)
    - 2ieme pic de fréquence vers 30 ans essentiellement que des femmes
  - **Mode de découverte de la maladie :**
    - NFS systématique révélant l'hyperplaquettose => ds 50 % des cas = thrombocytémie essentielle.
    - Thromboses :
      - ***Artérielles*** :
        - ☑ Environ 6 fois + fréquentes que les TVP
        - ☑ Territoire : coronaire, cérébraux (AVC), artères périphériques des membres (AOMI, …)
      - ***Veineuses*** :
        - ☑ Localisations particulières : thrombose des corps caverneux (priapisme), thrombose des territoires splanchniques.
    - Manifestations vasculaires intéressant la microcirculation
      - ***AIT*** par obstruction transitoire de la microcirculation secondaire à une activation in vivo des plaquettes à l'intérieur des artérioles n'aboutissant pas à une thrombose => réversibilité spectaculaire grâce à l'aspirine
      - ***Vascu cérébrale*** : céphalées, trble de l'équilibre, dysarthries, BAV bilatérale transitoire, crises convulsives avec S localisées (mono- ou hémiparésies), trbls oculaires unilatéraux transitoires (scotome scintillant, accès de diplopie.)
      - ***Erythromélalgies*** : gonflement rouge et douloureux (brulure) des orteils de pied évoluant par crises avec modification de la coloration cutanée (aspect violacé et marbré de la peau). Possible évolution vers l'érythrocyanose puis l'apparition de zones de nécroses cutanées qui peuvent soit régresser, soit évoluer vers la gangrène. (NB : pouls + et symétrique le + svt). Assez spécifique ms présent ds Vaquez aussi
      - ***Territoires vasculaires mésentériques*** (angor du grêle).
    - Manifestations hémorragiques
      - Beaucoup ***moins fréquentes*** que les manifestations vasculaires
      - Le + svt hémorragies spontanées cutanéo-muqueuses et modérées mais parfois Hgie + abondantes et/ou viscérales provoquées (cause locale ou geste chirurgical).
  - **Signes cliniques :**
    - Splénomégalie inconstante et tjs modéré : < 50 % des cas

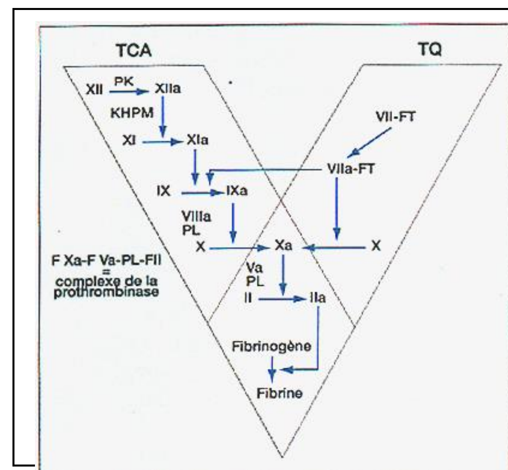
- **Bilan à réaliser devant une thrombocytose majeure d'allure primitive**
  - ⇨ Eliminer les étios secondaires
    - ***NFS - frottis, VS, CRP, Ferritinémie***, ATCD de splenectomie (temporaire), si doute sur asplénie (echo)
  - ⇨ Biologie
    - ***NFS*** : Thrombocytose entre 1 000 à 1 500.10^9/L
      - ☑ Si Hb > 13 g/dL ou si Ht > 50% H ou 45% F**,** dosage systematique du volume globulaire total par méthode isotopique au Cr 51 afin d'éliminer une polyglobulie essentielle.
      - ☑ Svt Hyperleucocytose > 12 000/mm3 (40%) imposant d'éliminer une LMC de façon systematique
    - ***Recherche d'un transcrit bcr-abl*** par PCR (analyse bio mol) sur sang périphérique => LMC
    - ***Bilan d'hémostase :*** TS allongé, tests de fonctions plaquettaires perturbés
  - ⇨ Myelogramme indispensable au diagnostic (surtt différentiel)
    - ***Inutile au diagnostic* +** : Moelle riche, nbx mégaryocyte
    - Permat de réaliser un ***caryotype*** à la recherche du chromosome Philadelphie (translocation acquise [Q] réciproque entre bras longs chr. **9 et 22** [Q)]
  - ⇨ BOM indispensable au diagnostic
    - Hyperplasie mégacaryocytaire médullaire
    - Mégacaryocytes de grande taille, ploïdie élevée, groupement en amas est caractéristique
    - Densification diffuse, non mutilante, sans désorganisation de la moelle et sans fibrose collagène
    - Pas de fibrose médullaire à la BOM elimine une splénomégalie myeloide

- **Pronostic bon sous ttt avec une esperance de vie comparable à un sujet indemne de thrombocytémie.**
- **TTT**
  - ⇨ Abstention therapeutique ds les formes modérées (< 600 000/ mm3) et asymptomatique
  - ⇨ Ds les autres cas, bonne efficacite du ttt par :
    - Hydroxy-urée Hydréa® : diminue nbre de plaq rapidement. Pas d'effet leucémogène.
    - Aspirine à dose antiagrégante (en pesant le risque hémorragique)
  - ⇨ Surveillance de l 'hémogramme régulière

***Source** : Fiches Rev Prat, medline, rdp, QCM INTEST 2000*

Allongement TCA, TQ, TS — Q 072

Temps de Quick = Taux de Prothrombine



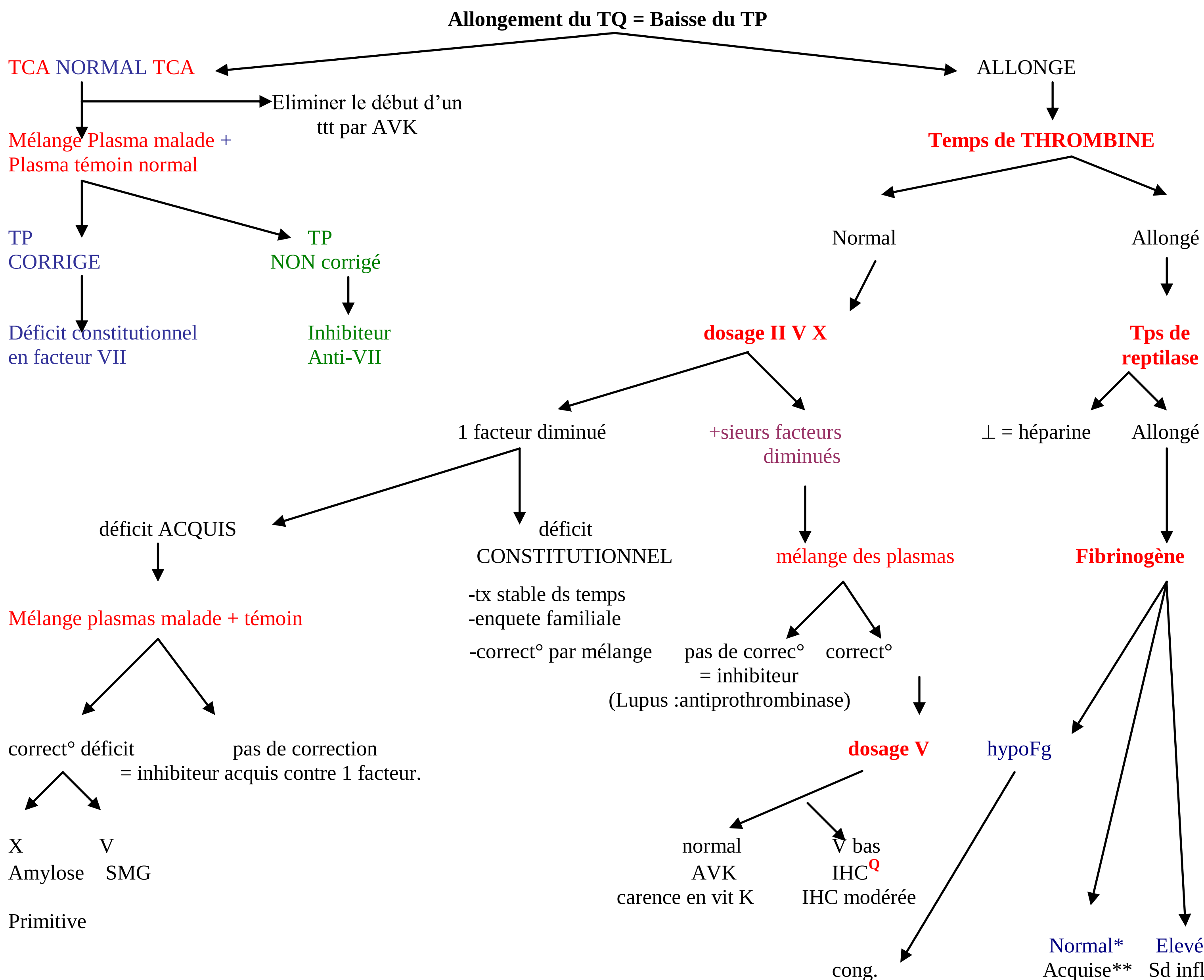
I *Étapes de la coagulation explorées par le TCA et le temps de Quick.*

- **EXPLORE LA VOIE EXTRINSEQUE DE LA COAGULATION**
  - **Activation de la voie extrinsèque en présence d'un facteur tissulaire** (FT) **présent au niveau de nbx tissus.**
    - FT + VII (proconvertine) => FT-VIIa (convertine)
    - FT-VIIa permet l'activation du facteur Stuart X en Xa
  - **Facteurs de la voie extrinsèque +++ :**
    - I [Q](fibrinogène)
    - II[Q] (prothrombine[Q])
    - V[Q] (proaccélérine[Q])
    - VII[Q] (proconvertine[Q])
    - X [Q] (Stuart)
- **DEFINITION**
  - **Temps de Quick :**
    - Correspond au temps nécessaire à la formation de caillot de fibrine su[…] plaquettes en présence de thromboplastine (facteur tissulaire + phospholipide) et de calcium à 37° C.
    - Valeur normale : 12-13 secondes. Patho si TQpatient/témoin >1,2
  - **Taux de Prothrombine**
    - Temps de Quick est habituellement exprimé par rapport au TQ d'un pool de plasma normaux sous la forme du TP exrimé en pourcentage. TP pathologique si < 70 %.
    - Terme impropre puisque le test n'explore pas seulement le facteur II.
  - **INR : « International normalized Ratio »**
    - Rapport TQ du patient /du témoin, élevé à la puissance ISI (international sensitivity index) qui définit la sensibilité du réactif utilisé : la thromboplastine.
    - Permet le contrôle d'un ttt par AVK de façon standardisé (possible changement de labo)

- **CONDUITE A TENIR DEVANT UN TQ ALLONGE OU TP BAS**
  - **En 1ière intention : mesure du TCA.**
    - **TCA normal = allongement isolé du TQ = Anomalie au niveau du facteur VII**
      - ➔ Le + svt : début d'un ttt par AVK. C'est le 1ier facteur (VII) qui voit baisser son taux car T1/2 courte.
      - ➔ Déficit constitutionnel en facteur VII [Q] (rare) : correction par adjonction de plasma témoin normal.
      - ➔ Inhibiteur antiVII : non correction par adjonction de plasma témoin normal.
    - **Allongement commun du TQ et du TCA**
      - ➔ Anomalie de la thrombinoformation et/ou de la fibrinoformation (voie commune de la coagulation).
      - ➔ **Mesure du temps de thrombine TT**: C'est le temps de coagulation d'un plasma citraté en présence de thrombine (IIa) : il explore les 1ières étapes de la fibrinoformation.
        - ✓ **TT normal** : dosage des facteurs V, X et II
          - 1 seul facteur déficitaire avec normalisation par adjonction d'un plasma témoin : soit patho acquise (en X : amylose primitive = AL = myélome ? ; en V : splénomégalie) soit constitutionnel
          - 1 seul ou plusieurs facteurs déficitaires avec non correction par adjonction d'un plasma témoin : inhibiteur acquis ou constitutionnel contre un ou plusieurs facteurs de coagulation. Ex ds l'anticoagulant circulant qui est un antiprothrombinase. Le complexe prothrombinase constitué par le Xa, Va, phospholipides de surface et Calcium permet la formation de la thrombine à partir du II.
          - Seuls les facteurs vitamine K (X, IX, VII, II[Q]) dpdts sont abaissés : prise d'AVK[Q], carence en vit K (Mie hémorragique du nv né, cholestase[Q]), IHC modéré ou IHC important avec augmentat° paranéoplasiq du facteur V sur CHC
          - Plusieurs facteurs de coag (vit K et non vit K dépendants sont abaissés) : Insuffisance hépatocellulaire[Q] importante.
        - ✓ **TT allongé :** temps de reptilase (permet la transformation du Fg en fibrine sans être neutralisé par l'héparine contrairement à la thrombine)
          - Tps de reptilase normal : prise d'héparine à dose curative[Q] (=hypocoagulante). Si préventif, TQ N.
          - Tps de reptilase anormal : doser le fibrinogène
            - **Hypofibrinogènémie :** < 2g/L[Q]
              - De consommation : **CIVD :** Thrombopénie[Q], PDF, D-Dimères, CS élevées[Q] (test à l'ethanol) et TLE normal ; **Fibrinolyse aigue primitive :** Plaq normale[Q], PDF très elevés avec D-dimères et CS normal, TLE très abaissée.
              - Défaut de synthèse : IHC importante[Q], L asparaginase (Chimiothérapie)

- **Hyperfibrinogènémie** : > 5 g/L : sd inflammatoire
- **Tx normal de fibrinogène** (2-4,5 g/l)
  - Dysfibrinogènémie acquise : hépatopathies, cancers ou constitutionnelle
  - Anticoagulant inhibant la fibrinoformation : Ig monoclonale ds Waldenström ou le myélome mais aussi les PDF qui ont une action anticoag par effet antuthrombine.

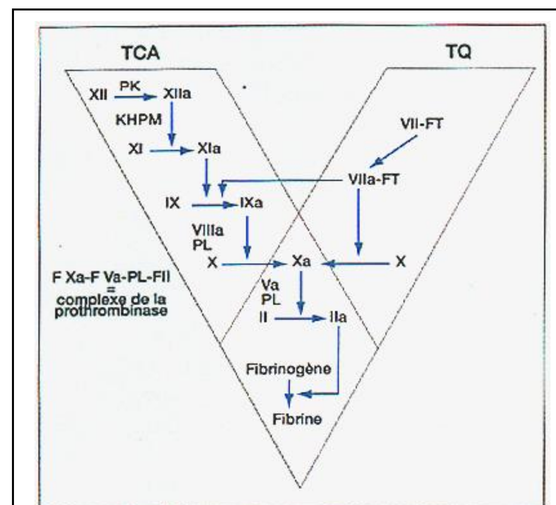
Arbre diagnostique



*= dysfibrinogénémie, anticoag. inhibant la fibrinoformation(Ig=myélome, Waldenstroëm, PDF, CIVD, fibrinolyse)
**=consommé :CIVD, fibrinolyse / défaut de synthèse :IHçaire, L-asparaginase

Temps de céphaline activé = temps de kaolin

- **EXPLORE LA VOIE INTRINSEQUE DE LA COAGULATION**
  - **Système contact : Facteur XII**[Q] (facteur d'Hageman non consommé[Q], pas d'hgie[Q]) **facteur XI, prékallicréine et kininogène activé par contact du facteur XII et une** surface mouillable ou certains composés biochimiques.
  - Le facteur XIa permet l'activation du facteur antihémophilique B (IXa) qui associé au facteur antihémophilique A activé (facteur VIIIa) va activer la voie commune via le facteur stuart (X)
  - **Voie intrinsèque** : Fibrinogène (I), Facteurs II, V[Q], VIII, IX[Q], X, XI, XII[Q], Prékallicréine, kininogène



1 *Étapes de la coagulation explorées par le TCA et le temps de Quick.*

- **DEFINITION**
  - Temps de coagulation d'un plasma pauvre en plaquette et décalcifié, après apport d'un équivalent des phospholipides plaquettaires (céphaline), de Ca et d'un activateur standardisant l'activation des facteurs de contact (kaolin)
  - Plasma étudié testé en même tps que plasma normal témoin.
  - Le plasma étudié ne doit pas dépasser de + de 8 à 10 secondes le plasma témoin
  - TCA normal : 30 à 33 sec
  - Patho : si > 8 sec par rapport au témoin ou rapport **TCA patient / témoin > 1,2**
  - **NB :** Le TCA n'est pas perturbé en cas de thrombopénie ou de thrombopathie puisque la céphaline les remplace.[Q]

- **ARBRE DIAGNOSTIC**

TCA ALLONGE > 8sec

→ **TP NORMAL**
→ **TP ALLONGE** : raisonner en fonction TT (cf)

TP NORMAL → **Adjonction de plasma témoin**

- **TCA Corrigé** → Déficit en facteur de coag [Q] — **Dosage VIII, IX, TS**
  - ↓VIII → Hémoph A
  - ↓IX → Hémoph B[Q]
  - TS allongé → Mde Willebrand [Q]
- **TCA Non Corrigé = Anticoagulant circulant**[Q]
  - **Anti-Prothrombinase**
    - Lupus Sd des APL
    - MAI — Etats infectieux — HIV, lymphopathie — Ttt par chlorpromazine
  - **Anti facteur spécifique**
    AntiVIII surtt, antiIX.
    - Ac antiFVIII[Q] chez l'hémophile sévère (10%)
    - Contexte dysimmunitaire (PR, lupus, lymphopathie, ATB)
    - Idiopathique (50%)

- **AUTRES DEFICITS**
  - **Déficits isolé en facteurs XI : maladie autosomique récessive, sujets juifs Ashkenaze, le risque hémorragique est variable.**
  - **Déficit en facteur XII**
  - **Déficit en prékallikréine, kininogène.**

TS =Temps de saignement

- **EXPLORE IN VIVO L'HEMOSTASE PRIMAIRE**
  - **Il existe plusieurs temps de l'hémostase primaire normale**
    - **Temps vasculaire** : vasoconstriction localisée favorisant le processus d'hémostase
    - **Adhésion plaquettaire** : Adhérénce des plaquettes aux structure sous endothéliales mise à nu par la brèche. Elle fait intervenir l'interaction : glycoprotéine Ib plaquettaire – facteur de Willebrand – sous endothélium.
    - **Agrégation plaquettaire** : Phénomène d'agrégation interplaquettaire sur la première couche pour former un thrombus blanc ou clou plaquettaire par formation de pont fibrinogène entre des glycoprotéines IIbIIIa plaquettaires.
  - **Ainsi il va y avoir des anomalies de l'hémostase primaire en cas d'atteintes des différents élmts suivants :**
    - **Tx et qualité des plaquettes**
    - **Tx du facteur de Willebrand**
    - **Tx de fibrinogène**
    - **Qualité de la paroi vasculaire**

- **DEFINITION :**
  - **Temps de saignement :** Délai écoulé entre l'établissement d'une petite coupure cutanée et l'arret du saignement**.** Son allongement est défini comme un TS supérieur à 10 minutes[Q].
  - **Test standardisé :** la méthode d'Ivy :
    - Sous pression constante de 40 mmHg (brassard à tension), il existe 2 variantes :
      - ➔ **Ivy incision** (Normale≤ 9 min): Incision de la face antérieure de l'avt-bras utilisant un dispositif à usage unique réalisant une incision de 5 mm de long sur 1 mm de profondeur : méthode sensible et reproductible mais pouvant laisser une cicatrice : elle est considérée comme la méthode de référence.
      - ➔ **Ivy 3 points** (normale ≤ 5 min) : consistant en 3 piqûres pratiquées à l'aide de la pointe d'un vaccinostyle moins sensible que la méthode d'Ivy incision.

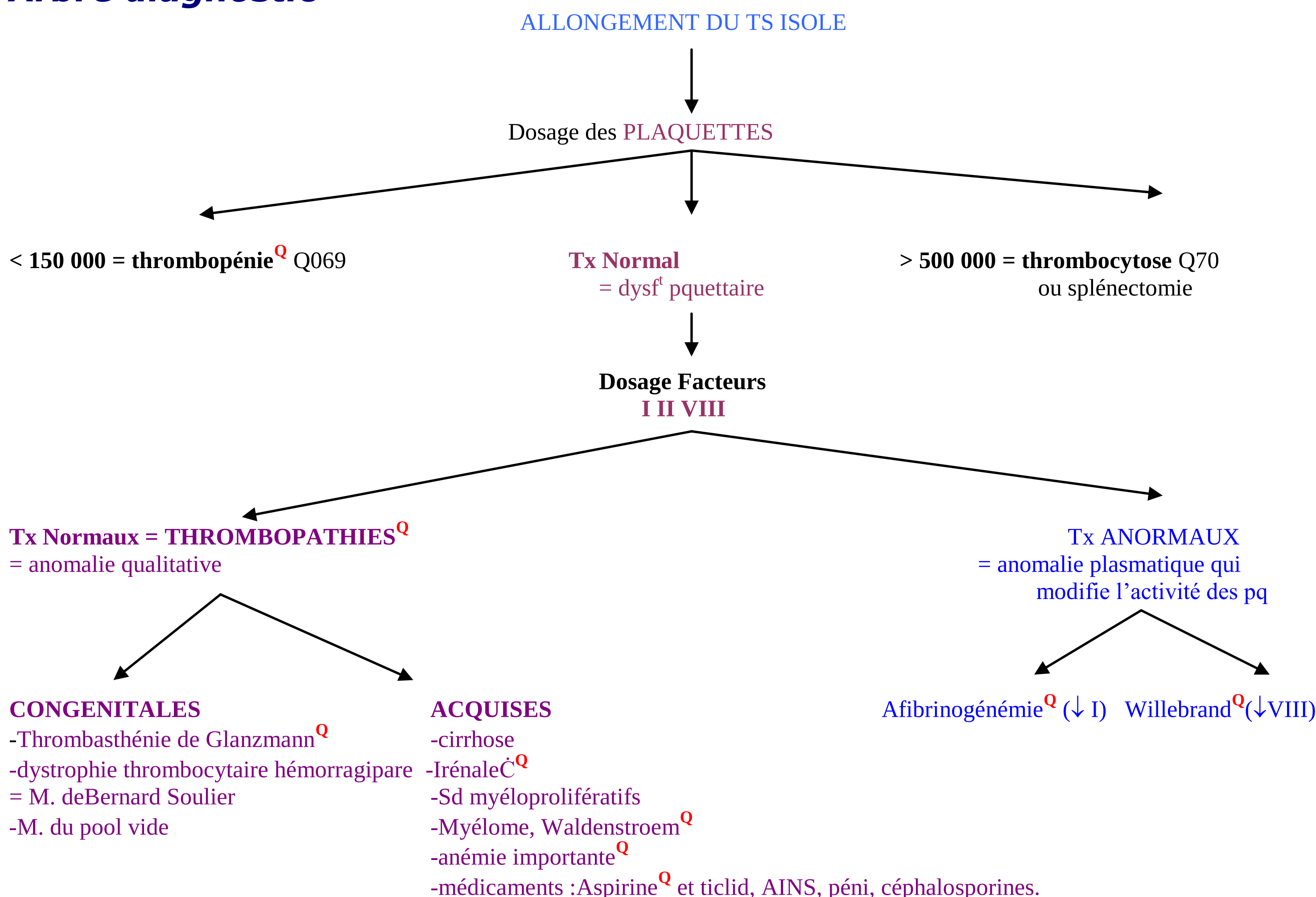
- **LES ANOMALIES PLAQUETTAIRES QUANTITATIVES ET QUALITATIVES:**
  - **Thrombopénies[Q] :**
    - Le TS est constamment allongé en cas de thrombopénies si plaq > 50 Giga/l ou 50 000/mm3. Lorsque la numération plaquettaire est supérieure à 80 giga/l, la recherche d'une thrombopathie associée est indiquée.
  - **Les thrombocytoses :**
    - Au cours de syndromes myéloprprolifératifs et myélodysplasiques (syndrome 5q-) un allongement du TS peut être noté. Il est dû à la thrombopathie associée à la thrombocytose qui est fréquente au cours de ces syndromes.
  - **Les thrombopathies :**
    - **Thrombopathies acquises**+++
      - ➔ Médicamenteuses : Aspirine[Q], autres AINS (inhibition de la COX), antiagrégants plaquettaires (Ticlid®[Q]), antibiotiques (β lactamines à fortes doses[Q]).
      - ➔ Insuffisance rénale chronique[Q] (Sd urémique) : perfusion de DDAVP, facteur de Willebrand en préop [Q]
      - ➔ Pic monoclonal d'immunoglobulines[Q] (Myélome et Waldenström)
      - ➔ Hépatopathie(Cirrhose OH, …)
      - ➔ Anémie
    - **Thrombopathies constitutionnelles[Q]** (causes très rares)
      - ➔ Les précédentes causes doivent avoir été éliminées. Leur exploration est basée sur la recherche d'ATCD familiaux, sur des tests d'agrégation plaquettaire en présence d'agent proagrégant (ristocétine, collagène....) associée à une étude cytologique des plaquettes en microscopie optique et électronique.
      - ➔ ***Thrombopathie de Bernard et Soulier***
        - ✓ Maladie autosomique récessive due à un déficit de la glycoprotéine Ib de la membrane plaquettaire (interaction avec le facteur de Willebrand).
        - ✓ Elle se traduit par la présence de plaquettes géantes et un défaut d'agrégation en présence de ristocétine.
      - ➔ ***Thrombasthénie de Glanzmann[Q]***
        - ✓ Autosomique récessive due à un déficit en glycoprotéine IIb-IIIa (récepteur du fibrinogène).
        - ✓ Elle se traduit par une absence d'agrégation en présence de pro-agrégants.
- **ANOMALIE PLASMATIQUE CONSTITUITIONNELLES = LA MALADIE DE WILLEBRAND [Q]:**
  - **La + fréquente des maladies hémorragiques constitutionnelles, touchant les 2 sexes.[Q]**
  - **Déficit héréditaire quantitatif ou qualitatif en facteur Willebrand** (transmission Autosomique Dominante ++, rarement AR, sur chr.12) à **suspecter sur un allongement TS[Q] + TCA[Q]**
  - **Rôle du facteur von Willebrand** (vWF)
    - Synthètisé dans cellules endothéliales et dans les mégacarytocytes
    - Assure adhésion des plaquettes au sous-endothélium (→ hémostase primaire) et permet le transport du facteur VIII ds circulation plasmatique. Ainsi une anomalie du vWF peut entrainer une diminution de l'activité du VIII

- **Il existe par cq plusieurs types de maladies de Willebrand selon que le déficit est quantitatif ou qualitatif**
  - Type I[Q] :
    - ➔ 80 % des Mie de Willebrand
    - ➔ Déficit quantitatif : diminution de la synthèse d'un facteur de willebrand normal avec diminution parallèle de l'activité biologique du facteur VIII et du facteur de Willebrand (Activité cofacteur de la ristocétine[Q])
    - ➔ vWFag ↓[Q] + vWFRco ↓ [Q]+ VIIIc ↓[Q] + VIIIag ⊥
  - Type II :
    - ➔ Déficit qualitatif : Synthèse à un taux normal d'un facteur qualitativement anormal => Activité antigénique normale et activité biologique diminué
    - ➔ vWFag N + vWFRco ↓ + VIIIc normale ou abaissé, pas de réponse au DDAVP (analogue vasopressine qui fait sortir du vWF des cellules)
  - Type III : déficit total en vWF

	Facteur Willebrand	Facteur VIII
Activité antigénique	vWF Ag	VIIIAg
Activité biologique	vWF-Rco	VIIIc

- **Symptomatologie**
  - Sd hémorragique surtt cutanéo-muqueux post trauma minime, forme modérée + fréquente = tendance ecchymotique isolée.
- **CAT :**
  - Proscrire IM, rasage à main, ponction, Aspirine, AINS, sports violents, prévenir dentistes + carte
  - Avant chir : Concentrés de facteur VIII (THP = très hautement purifié qui contient du facteurvWF) 18h avant intervention ou DDAVP dans un type 1 seulement, prévoir auto-transfusion si possible
- **Le principal diagnostic différentiel est l'hémophilie.**

Arbre diagnostic



Source : medline, rdp, conf Mothy, MediFAC,QCM Intest 2000, Cours Montpellier Dcem 1

Splénomégalie

Définition, diagnostic

- **En situation normale, la rate est située dans l'HCG, sous la coupole diaphragmatique, et totalement recouverte par l'auvent costal.**
- **Toute rate accessible à la palpation correspond à une SMG pathologique :** Cpdt la rate peut être palpable chez un enfant de façon non pathologique jusqu'à 10 ans.
  - ⇨ Diagnostic facile par la percussion d'une matité entre **la 8ième** et **11ième côte** et palpation en **décubitus dorsal ou en décubitus latéral droit**, d'une masse de l'HCG typique par son bord *antéro-interne crénelé* et son *siège antérieur*, *mobile* à l'inspiration profonde, ne donnant pas de contact lombaire.
  - ⇨ Parfois, la palpation est difficile car la rate est petite ou au contraire extrêmement importante, peu mobile avec un pôle inférieur difficile à palper, occupant tout le flanc gauche

Valeur normale
Grand axe : 12-14 cm
Axe antéropost : 6-12 cm
Axe transversal : 4-8 cm

- **Lorsque la palpation abdominale est difficile, l'echo abdo devient nécessaire au diagnostic de splénomégalie :**
  - ⇨ SMG si les 2 dimensions spléniques sont augmentées et affirme le caractère splénique de la masse palpé.
  - ⇨ Echographie permet, en outre, d'apprécier la qualité du parenchyme splénique, la forme (globuleus ou concave), son homogénéité (kyste ou hématome), la vascularisation.

Manifestations cliniques liées à la SMG

- **Le + svt, la SMG est asymptomatique et découverte fortuitement ou dvt des signes cliniques en rapport avec sa cause.**
- **Parfois symptomatique par elle-même :**
  - ⇨ **Splénalgie** : Dl de l'HCG augmentée à l'inspiration profonde et irradiant en bretelle vers l'épaule G
  - ⇨ Dl à type de pesanteur post-prandiale, sensation de plénitude gastrique ou troubles digestifs bâtards.
- **Hypersplénisme :**
  - ⇨ Il correspond à des cytopénies par séquestration intrasplénique avec un certain d° de destruction intra splénique. Toute splénomégalie peut être responsable de ce syndrome, mais on note une grande fréquence des SMG congestives (HTP)
  - ⇨ **Tableau de bicytopénie périph surtt** : Thrombopénie fluctuante[Q] (> 50 000/mm3), leuconeutropénie modéré[Q] (2-4 000/mm3) ± anémie par hémolyse extravasculaire[Q] modérée
- **Les complications liées aux grandes splénomégalies :**
  - ⇨ **Infarctus splénique** : Algies de l'HCG svt associé à une **fièvre**. Echo ou TDM abdo = hypodensité triangulaire
  - ⇨ **Rupture de rate** : Cette rupture peut être **sous capsulaire** donnant des douleurs intolérables ou i**ntrabdominale** et être responsable d'un choc hémodynamique par hémorragies avec hémopéritoine massif.
  - ⇨ **Insuffisance cardiaque à haut débit**: La SMG favorise une hémodilution et en csq une augmentation du Qc .
  - ⇨ **Inefficacité transfusionnelle** est svt observée.
  - ⇨ **HTP d'apport :** augmentation du débit splénique pouvant expliquer des VO volumineuses
  - ⇨ **Baisse du facteur V par séquestration splénique**

Orientation diagnostique

- **L'examen clinique et l'interrogatoire précise l'existence d'un contexte infectieux, d'un OH chroniq. Il recherche aussi d'autres signes tumoraux** (Adp, HMG) **des signes d'HTP** (circulation collatérale).

➢ Bilan paraclinique de 1^{ière} intention

- ⇨ **NFS** (recherche d'éléments en faveur d'un syndrome myéloprolifératif, syndrome mononucléosique, syndrome lymphoprolifératif, blastose, une éosinophilie) **avec réticulocytose et frottis**
- ⇨ **Bilan inflammatoire : VS, EPP** (bloc β-γ ; pic monoclonal d'Ig), **Fg**
- ⇨ **Triglycéride, ferritine et IDR à la tuberculine**
- ⇨ **Bilan hépatique** : transaminases, phosphatases alcalines, gamma GT
- ⇨ **Recherche de signes d'hémolyse :**bilirubine libre, haptoglobuline et Ldh
- ⇨ **Rx thorax** Face + Profil et **ASP** (visualise aisément l'ombre splénique)

➢ En 2ième intention :

- ⇨ **TDM abdominal** : Il permet parfois de déceler des HTP segmentaires, d'étudier la totalité du parenchyme splénique (tumeur splénique), de rechercher des ADP profondes.
- ⇨ **Fibroscopie œsogastrique :** A la recherche d'une HTP segmentaire.
- ⇨ **Immunophénotypage des lymphocytes circulants** à la recherche d'un clone B.
- ⇨ **Examen médullaire** :(myélogramme, BOM) à la recherche d'une lymphoprolifération.
- ⇨ **En fonction du contexte :** Possible recours à la **splénectomie** en vue de son examen anatomopathe (vaccination anti-pneumoccocique préalable).

Diagnostic étiologique

- **CAUSES LIEES A LA FONCTION DE FILTRE MACROPHAGIQUE**

Splénomégalie infectieuse

- **Infections bactériennes septicémiques**
  - Argument : SMG modéré avec sd septique (fièvre, frissons) => HAA, NFS et sérologie
  - Etiologie
    - **Germes intracellulaires** : **Fièvre typhoide**Q, **brucellose**, **rickettsiose (fièvre Q**Q**)**, **tularémie** d'autant + évoquées qu'il existe une leuco neutropénie ou l'absence d'HLPN avec une myélémie modéréeQ++++
    - **Septicémie à Pyogènes :** Plus rare, associées à des **abcès spléniques**, avec une HLPN et mise en évidence de nodules intraspléniques hypodenses ou liquidiens au TDM ou à l'echo.
    - **Tuberculose hématopoïétique** = SMG fébrile , quel que soit l'aspect de la NFS (intérêt de IDR, des ponctions-biopsies médullaires et hépatiques et de la myéloculture).
- **Infections mycotiques septicémiques** (Candida)
- **Infections virales**
  - Argument : Sd mononucléosique en contexte infectieux ; lymphopénie, éruption cutanée
  - Etiologie :
    - **MNI**Q+++ **; Hépatites virales** (cytolyse hépatique, sérologies), **CMV**, **rubéole** et **fièvres éruptives**
    - **VIH** : SMGQ modérée 1/3 + polyADP, AEG avec fièvre, sueurs nocturnes, diarrhée prolongée, et biologiquement : lymphopénie avec baisse du rapport CD4/CD8.
- **Infections parasitaires**
  - Argument : contexte ethnique, retour de voyage, immigré récentQ
  - Etiologie
    - **Paludisme** : dès les 1iers accès palustres => SMG associée à la fièvre. A la phase chronique => paludisme viscéral évolutif , la SMG est svt très importante et elle est constante.
    - **Leishmaniose viscérale = Kala-azar**Q : SMG très volumineuse avec fièvre persistante et anarchique , AEG importante, pancytopénie et parfois qq adp.
    - **Bilharziose** : SMG + hyperEo et présence d'un Sd d'HTP ds les formes évoluées qui aggrave la SMG.
    - Plus rarement, les autres parasitoses : trypanosomiase, distomatose, hydatidose splénique (rate kystique) voire aussi la toxoplasmose.

Splénomégalies inflammatoires

- **Sd de Felty** = SMGQ + PR sévèreQ + neutropénieQ profonde ± ADPQ (rare)
- **Mie de Still cz l'enfant, rarement chez l'adulte :** Associé à une SMG ds 40 % des cas et à une HLPN.
- **LEAD**Q **:** Surtt s'il existe une hémolyse auto-immune associée
- **Mie périodique** Arthralgie et dl abdo + accès fébriles + SMG qui est constante s'il existe une amylose associée
- **Sarcoïdose**
- **Mie sérique**
- **Sd d'activation macrophagique**
  - A rechercher **devant toute SMG fébrile associée à un terrain de déficit immunitaire** (greffes, sida, lupus) ou de pathologie lymphoïde (lymphomes T) avec notion de stimulation virale récente (EBV, CMV)
  - Association biologique : :
    - **Pancytopénie** avec thrombopénie profonde
    - **Hyperferritininémie, hyperTG isolée et hypofibrinogénémie** sans signe de CIVD liée à l'activité excessive des macrophages.
    - **Frottis de moelle :** images de phagocytoses cellulaires sur le frottis de moelle
- **SMG idiopathique** dans les zones tropicales ou non, liées à des réactions dysimmunitaires fortes.

Splénomégalies de surcharge

- **Surcharges lipidiques ou dyslipoïdoses** ***:***
  - **Maladie de Gaucher**Q++ (liée à un déficit en ***glucocérébrosidase***)
    - Transmission autosomique récessive avec diagnostic par MEE ds la MO de grandes cellules de Gaucher à cytoplasme feuilleté. Ttt substitutif enzymatique par synthèse en génie génétique
  - **Maladie de Niemann-Pick** (liée à un déficit en sphingomyélinase)
    - Transmission autosomique récessive avec présence de cellules spumeuses ds la MO, foie, ou les ADP.
  - **Maladie des histiocytes bleus**.
- **Autres maladies de surcharge : Amylose, hémochromatose**

- **CAUSES LIEES A LA FONCTION DE FILTRE VASCULAIRE**
  - **Splénomégalies de séquestration**
    - Toutes les formes d'hémolyse, acquises ou congénitales, dt le siège de destruction érythrocytaire est **extravasculaire**Q, s'accompagnent de la **triade hémolytique** : **SMG + ictère + pâleur**.
    - Arguments : réticulocytose > 150 000/mm³, hapto effondrée, bilirubine indirecte et LDH élevées . parfois en cas de diagnostic difficile à établir possible **épreuves isotopiques érythrocytaires.**
    - Etiologies :
      - ⇨ **Anémie hémolytique constitutionnelle** *:*
        - ***Pathologie de la Mb*** : Mie de Minkowski-ChauffardQ+
        - ***Pathologie de l'Hb*** : Thalassémies α ou β, drépanocytose (avant 5-6 ansQ car après asplénisme), Hb^{oses}.
        - ***Pathologie enzymatique*** : Déficit en G6PD (splénectomie inefficace) ou en pyruvate kinase (splénectomie bénéfique)
      - ⇨ **Anémie hémolytique acquise :**
        - ***Auto-immune*** : Sd lymphoprolifératifs : LLCQ, collagénoses (EvansQ), MNI et inf à mycoplasme
        - ***Non immunologique*** Hémoglobinurie paroxystique nocturne = Sd de Marchiafava-Micheli
  - **Splénomégalies vasculaires : hypertension portale**Q
    - HTP engendrée par tout obstacle situé sur le système porte, quelle que soit sa cause : elle se défini par un gradient de pression entre le système porte et cave **≥ 10 mmHg** (n = 2 à 3)
    - Arguments : Circulation collatérale abdo, varices œsophagiennes, ascite, HMG, dilatation veineuse en tête de méduse ; explorations hépatiques sont indispensables**.**
    - **Différentes causes classées en fonction du siège de l'obstacle :**
      - ⇨ **Obstacles hépatiques**
        - ***Présinusoïdaux*** (bilharziose, sarcoïdose, Mie de Wilson, fibrose hépatique congénitale)
        - ***Post-sinusoïdaux*** : Présence de nodules de régénération (cirrhoseQ OH, post-hépatitique, CBP, hémo--chromatose)
      - ⇨ **Obstacles infrahépatiques**
        - ***Au niv veine splénique / tronc splénomésaraïque*** => ***HTP segmentaire*** : Cavernomes, thromboses des veines portes (CHC !) ou spléniques, compressions extrinsèques par une tumeur pancréatique ou une fistule artério-veineuse => **SMG sans HMG**
      - ⇨ **Obstacles suprahépatiques *:* syndrome de Budd-Chiari I^{tif} / II^{re} : thrombose des veines sus-hépatiques**
        - **Tableau aigu** (obstruction des 3 V.susHptq = mortel => hépatomégalie douleureuse) **ou chronique** (ascite ++ avec SMG) => Ascite – Hépatomégalie –Dl épiG, HCD – ictère
        - Visualisé par **l'échodoppler couleur +++ ; IRM** (visualise thrombose)
        - **Ponction liquide d'ascite *:*** il s'agit d'un **EXSUDAT *! !***
        - Etio :
          - ***Affection thrombogène*** : Sd myéloprolifératif, Sd desAPL, Thrombophilie, Maladie de Behçet, ttt par Oestroprogestatif
          - ***Envahisement des veines sus hepatiques*** : CHC, K du rein
          - ***Rare*** : Diaphragme congénitaux de la VCI , compression extrinsèque (kyste hydatique , péricardite chronque, ins Cardiaque Dte ..)
          - **Mie veino-occlusive liée à l'obstruction des veines centrolobulaires,** survenant lors des allo- ou autogreffes chez des malades lourdement traités antérieurement par chimiothérapie(6-MP, cytarabine, DTIC, 6 TG, busulfan à fortes doses, cyclophosphamide à fortes doses, mitomycine C à fortes doses) ou radiothérapie**.**
- **CAUSES LIEES A LA FONCTION IMMUNE**
  - **1^{ier} diagnostic à redouter chez le plus de 40 ans => hémopathies**
  - **Hémopathies lymphoïdes :**
    - En présence ou en l'absence d'une polyADP**, toute lymphocytose sanguine** doit faire pratiquer une étude morphologique avec typage précis en cytofluorométrie des lymphocytes.
      - ⇨ ***LLC***
      - ⇨ ***Leucémie à prolymphocytes B de Galton***
      - ⇨ ***Lymphomes à pt de départ splénique*** : parfois lgtps isolés au niv de la rate s'ils sont de faible malignité :
      - ⇨ ***Lymphomes*** folliculaires, lymphomes du manteau, lymphomes villeux et $\gamma\delta$
    - **Mie de Waldenström**Q
      - ⇨ SMG + IgMQ monoclonaleQ sérique + hémodilution et infiltration lymphoplasmocytaireQ sur le myéloG
    - **Mie de Hodgkin**Q **et LMNH**
    - **LAL**Q
    - **Leucémie à tricholeucocytes**Q

- **CAUSES LIEES A LA FONCTION DE VICARIANCE HEMATOPOÏETIQUE**
  - **Sd myéloprolifératifs** à évoquer systématiquement dvt toute **SMG isolée + myélémie** Q+++
    - ⇨ **Leucémie myéloïde chronique (LMC**Q+++**) Ph1+, t(9 ;22)(q34 ;q11), BCR/ABL**
    - ⇨ **Myélofibrose idiopathique (MF) (Splénomégalie myéloïde**Q+++**)**
    - ⇨ **Polyglobulie vraie (PV) : Maladie de Vaquez**Q++
    - ⇨ **Thrombocytémie essentielle (TE)**
    - ⇨ **Leucémie myélomonocytaire chronique ?**
    - ⇨ **Syndrome myéloprolifératifs inclassables**
- **SPLENOMEGALIES PRIMITIVES ISOLEES**
  - **Etiologie bénigne :** fibrome, dysembryome, kyste lymphatique
  - **Idiopathique :** en afrique du nord
  - **Maligne :** fibrosarcome, angiosarcome, hémangioblastome ou métastases spléniques
  - **Seule la splénectomie permettra de faire le diagnostic d'où l'intérêt de ne pas laisser une SMG sans diagnostic.**

Diagnostic différentiel

- **GROS REIN GAUCHE**
  - **Masse+postérieure donnant le contact lombaire, immobile à l'inspiration profonde**
- **TUMEUR DE L'ANGLE COLIQUE**
  - **Assez antérieure mais immobile avec pôle inférieur mal limité et bord antérieur non crénelé**
- **KYSTE DU MESENTERE**
- **KYSTE OU UNE TUMEUR DE LA QUEUE DU PANCREAS**
- **TUMEUR GASTRIQUE**
- **LOBE GAUCHE HEPATIQUE**

Splénomégalie myéloïde en apparté

- **DEFINITION :** Sd myeloprolifératif à partir d'un clone médullaire très primitif caractérisé par une **myélofibrose primitive** associée à une **métaplasie myeloïde de la rate et du foie** (fonctions fœtales)
- **TERRAIN : Adulte > 50 ans**, rare
- **SF : AEG + fièvre persistante** avec Sd anémique, pesanteur de l'HCG, dl osseuse et crise de goutte
- **SP : SMG volumineuse isolée (**parfois sous ombillicale)**, HMG** (50%), **pas d'ADP**
- **DIAGNOSTIC**
  - **NFS** : Anémie modérée Q normochrome, normocytaire régénérative , HLPN inconstante modérée Q avec myélémie + Tx de plaq variable **:** thrombocytose Q ou thrombopénie sur hypersplénisme
  - **Frottis :** Anisocytose, poîkylocytose, dacryocyte, **myélémie avec érythroblastose circulante** Q (elmt évocateur)
  - **MyeloG :** Os est dur, aspiration svt impossible Q
  - **BOM : +++++** 3 stades de myelofibrose selon la cellularité médullaire (riche, intermédiaire et pauvre) et le degré de fibrose (hyperplasie réticulinique diffuse, fibrose collagène réticuline, Ostéosclérose)
  - **Biomol et cytogénétique** : pas de Chr Ph 1 et de translocation bcr abl
  - **Examen isotopique non systématique** (pauvreté medullaire et métaplasie splénique) . Possible fixation au niveau des os longs (métaplasie myeloide => dl osseuse)
  - **Rx :** Ostéocondensation ds les formes évoluées
- **EVOLUTION**
  - **Pancytopénie et ses complications infectieuses : 1ière cause de décés**
  - **Thrombose**
  - **Acutisation non systématique (25%) => LAM**
  - **Complication de l'HMG et SMG**
- **TRAITEMENT**
  - Abstention tt et surveillance (si asympto), Chimiott (Hydréa), Androgénothérapie, Allogreffe de MO

SMG + Adp cervicaleQ++ : Hodgkin + Leucémie A + MNI **SMG + pancytopénie**Q+ : Kala-Azar + Leucémie A

SMG + MyélémieQ+++ → sd myéloprolifératifs + septicémie

Pas de SMG ds les aplasies medullaires Q++++, **ni ds PTI** Q+++

Source : Fiches Rev Prat, medline, rdp, Medifac, QCM Intest 2000, Medline d'hémato

Myélomes

(physiopath, diag, ttt)

Q 304

Prolifération plasmocytaire ∋ Sd lymphoprolifératif, Hyperviscosité Ig monoclonale Hypercalcémie Myélogramme
Myélome multiple = Maladie de Kahler = proliférat° médullaire maligne de plasmocytes pvt sécréter une Ig monoclonale.
Ts les ans à l'internat !

Physiopathologie

- ***Prolifération plasmocytaire***
  - **Caractéristiques**
    - **Prolifération cellulaire monoclonale de la lignée Lymphoïde B**
    - **Stimulat° par Interleukine-6 = facteur de croissance primordial du plasmocyte tumoral**
    - **Aspect cellulaire dystrophique**
      - ⇨ N excentré
      - ⇨ Chromatine en rayon de roue
      - ⇨ Inclus° cytopl.++
      - ⇨ Asynchronisme de maturat° nucléo-cytoplasmique
    - **Envahissement médullaire**
    - **Tps de doublement très prolongé à phase initiale, s'accélère et devient – sensible aux ttt.**
  - **Csq**
    - **Inhibition de l'immunité humorale**
      - ⇨ Car inhibe la lymphopoïèse B
      - ⇨ ↓ tx Ig normales
      - ⇨ infections bactériennes ↑
    - **Résorption osseuse ostéoclastique**
      - ⇨ car plasmocytes tumoraux libèrent OAF (ostéoclastes activating factors) → IL-6, IL-1, TNF
      - ⇨ fragilisat° squelette + hypercalcémie
    - **Insuffisance médullaire hématopoïétique**
    - **Synthèse d'1 Ig monoclonale**

- ***Ig monoclonale***
  - **Caractéristiques**
    - **Structure normale**
      - ⇨ Soit complète : 2 chaines Lourdes + 2 chaines légères
      - ⇨ Soit 1 chaine légère κ (kappa) ou λ
    - **Son tx est le reflet indirect de masse tumorale** (sécrét° stable et homogène d'Ig de ½ vie connue)
  - **Csq**
    - **Hyperprotidémie, VS↑↑**
    - **Phénomène de rouleaux** (agglutination des hématies en piles d'assiettes)
    - **Hyperviscosité plasmatique**
    - **Néphrotoxicité directe des chaines légères** (sur cellules tubulaires distales)
    - **Chaines légères ds urines**
    - **Glomérulopathie par dépôt amyloïde : AL**
    - **Réactions au froid** (Raynaud), **vascularite nécrosante si Ig est cryoglobuline**
    - **Anticoagulant circulant** (activité propre de l'Ig). **rare.**

Diagnostic

- ***Circonstances***
  - **Maladie rare : incidence = 2 / 100 000 hab./an**
  - **Terrain**
    - **Homme : Sex ratio = 1, 5**
    - **Sujet agé** (60 ans au diag. en moyenne)

- **Circonstances très variées**
  - **Dl osseuses inflammatoires**
    - ⇨ Tenaces, aggravation progressive, R au repos et antalgiques usuels, insomniantes, impotentes,
    - ⇨ Fixes : Rachis, grill costal, bassin
    - ⇨ Radiculalgies qui peuvent être augmentées par toux et défécation
    - ⇨ Fractures ± spontanées
  - **AEG**
  - **Infections répétées et graves**
  - **Sd anémique =** **paleur + asthénie + tachycardie + souffle systolique**
  - **Sd d'hyperviscosité sanguine =** **céphalées + vertiges + hypoacousie + acouphènes + paresthésies + trouble visuel + confusion + obnubilation + coma + stase veineuse au FO + sd hémorragique**
  - **Complications :** neuro, crise d'hypercalcémie aiguë, insuffisance rénale chronique ou aiguë, infections
  - **Découverte fortuite : élévation de la VS ou protéinurie chez tout sujet de + de 50 ans.**

Clinique

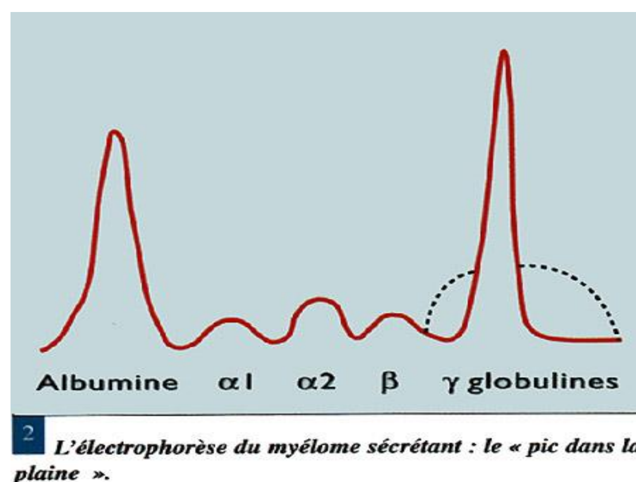
- Douleurs osseuses et/ou radiculalgies exacerbées par la pression
- **Absence de Sd tumoral** (Ø HSMG, Ø ADP)
- Rares tumeurs superficielles des os.

Bilan bio *(souligné = bilan minimum)*

- **Sang**
  - **<u>NFS</u> → insuffisance médullaire**
    - ⇨ Anémie normochrome normocytaire arégénérative aggravée par hémodilution
    - ⇨ Leuconeutropénie, thrombopénie sf si diag précoce
  - **Frottis sanguin :** GR en rouleaux, rare plasmocytose circulante
  - **Bilan Phospho-<u>Ca</u> :** hypercalcémie
  - **Bilan rénal :<u>créat</u>, urée, sang urines, Clairance**
  - **Hémostase (↑TT :** ds amylose I^ve activité antiX : cf**), groupe, RAI**
  - **Uricémie, protidémie**
  - **Bilan hépatique**
  - **<u>VS</u> ↑↑ >50 ou 100**
  - **<u>CRP, β2 microglobuline</u>** (facteurs pronostics)
  - **<u>EPS</u>**
    - ⇨ **Hyperprotidémie** parfois > 100g/l !
    - ⇨ Pic étroit élevé ds zone des γglobulines (n'affirme pas le caractère monoclonal)
    - ⇨ Rq : si pic ds **zone β** : **IgA** (rare)
  - **<u>Immunofixation des Ptn</u>**
    - ⇨ Affirme le caractère monoclonal du pic
    - ⇨ Précise le type d'Ig par Ac anti-chaine lourde (γ, α, δ, ε) et légère (κ, λ)
      - ❖ chaine lourde type **IgG** (60 %), **IgA** (40 %), IgD et IgE rares
      - ❖ **chaine légère k** (2x + fréquente) ou λ
      - ❖ IgG k + fréquent – grave
      - ❖ **<u>IgD λ – fréquent, + grave</u>**
    - ⇨ Précise effondrement autres classes d'Ig par dosage pondéral néphélémétrique (Ig monoclonale ↑, autres effondrées)
    - ⇨ Recherche activité **cryoglobuline**

Myélome à VS ⊥ [Q]
à Ch.légère
Non excrétant
cryoglobulinémie

<u>Rq</u> : on n'injecte jamais un MM même si f°renale ⊥ (car tjrs néphropathie TI à minima) → décompensat°, IRT



2 *L'électrophorèse du myélome sécrétant : le « pic dans la plaine ».*

- **Urinaire**
  - **<u>Protéinurie des 24h + recherche PU de Bence Jones</u>** [Q]
  - **<u>EPU</u>**
    - ⇨ Rien
    - ⇨ PU non sélective (albuminurie liée à néphropathie)
    - ⇨ Ch.légère id à celle du plasma (Myélome à chaines légères)
  - **ECBU**

- ***Caryotype*** : recherche **délétion du chr.13** **(très mauvais pronostic)**
- ***Myélogramme*** (systématique +++)
  - Ponction sternale
  - Plasmocytose medullaire **>10 %** [Q], plasmocyte **atypique** ou **dystrophique** (anomalie rapport nucléocytopl)
  - Peut être normal car prolif. en **ilots** ou **nodulaires** => refaire myelo à autre endroit, BOM
  - **Immunomarquage** si cas douteux : confirme clonalité = ts plasmocytes produisent la même ch.légère k ou λ
- ***BOM :*** **obligatoire**
- ***Radios*** (**systématique**)***ou IRM si possible*** (anomalie du signal avant lés° anat = aspect « **sel et poivre** »)
  - **Squelette complet (crane, rachis, bassin, os longs, grill costal au minimum)**
    - **peut être normal** [Q]
  - **Géode** [Q]
    - **= lacunes radio-transparentes, arrondies, disséminées, taille variable, à l'emporte pièce = homogène sans condensation périph, à limite nette.**
    - **= > Aspect de crâne vermoulu**
  - **Déminéralisation osseuse diffuse** [Q]
    - **ressemble à ostéoporose + géodes ± fractures ± tassements**
    - **corps vertébral radio-transparent**
  - **Fractures** [Q]
    - **Rachis :** Tassement en galette [Q], cunéiformes avec disque IV respecté , possible recul du mur posterieur. Posssible vertèbre borgne (lyse pédiculaire), lyse des apophyses transverses.
    - **TDM IRM si épidurite, tableau de compression médullaire**
  - **Tumeurs osseuses : rares et tardives**
- ***Ne pas oublier ECG*** **car hypercalcémie.**
- ***Lésions osseuses du myelomes ne fixent pas en scintigraphie*** **: inutile**

« CABRI »
Ca
Anémie
Bence-jones
Rx = lés° os
Ig G, A

Facteurs pronostics péjoratifs

- ***Liés à l'hôte :*** **Age élevé**
- ***Liés à la tumeur :*** **Classification de SALMON et DURIE** = **reflet de la masse tumorale**

	STADE I	STADE II	STADE III
Masse tumorale	faible < 0,6.10^{12} ç/m^2	**Intermédiaire** 0,6 à 1,2.10^{12} ç/m^2	Forte >1,2.10^{12} ç/m^2
Ig monoclonale (g/L)	Ig G < 50 Ig A < 30	**50 < Ig G < 70** **30 < Ig A < 50**	Ig G > 70 Ig A > 50
CLU (g/24h)	< 4	**4 < CLU = BJ < 12**	> 12
Hb (g/dl)	> 10	**10 > Hb > 8,5**	< 8,5
Calcémie (mmol/L)	⊥	**2,5 < Ca < 3**	> 3
cote osseuse	**cote 0** = os normal **cote 1** = déminéralisat° isolée	**cote 2** **<3 lésions lytiques** (1 ou 2)	**cote 3** lésions lytiques ≥3 ou fractures++
!	Ts les critères doivent être présents		**1 seul critère suffit**
médiane	**72 mois = 6 ans** **Abstention, surveillance**	**52 mois = 4 ans ±**	**30 mois = 2,5 ans**

  - **Fonction rénale**
    - **⊥ = A = créat < 180 µmol/L**
    - **a⊥ = B = créat < 180**
  - **Tx sérique de β2µglobuline elevée**
- ***Liés à la tumeur :*** **Malignité intrinsèque**
  - **Marqueurs génétiques** (Cytogénétique) **: Délét° chr.13 +++, autres**
  - **Type de myélome : Ch.légère, IgA, IgD**
  - **Tx CRP ↑(reflète sécrét° IL-6), albumine sérique basse, LDH élevée**
  - **Cinétique tumorale rapide :** index elevé d'incorporat° thymidine tritiée**, index cinétique de phase S**

BETTY VIT UN ASSEZ SALE REVE“
BETa 2 µglob et CRP
TYpe d'Ig
VITesse de croissance des plasmocytes
UNsuffisance Rénale
Age
SALEmon et Durie
REponse au ttt

Formes cliniques

- ***Myélome à Chaînes légéres*** **(10%)**
  - **Plasmocyte malin ne sécrète qu'1 Ch.légère filtrée en totalité ds urines et dc non retrouvée ds plasma**
    - **Absence de pic à EPS, absence d'Ig monoclonale ds sérum, VS ⊥**
  - **diag sur :**
    - **Hypogammaglobulinémie**
    - **Protéinurie des 24 h élevées sans albuminurie, BU négative, IEPU** => **ch.légère monoclonale**
    - **Bilan radio et médullaire**
  - **Atteinte rénale ++**
  - **Mauvais pronostic**

- ***Plasmocytome solitaire***
  - **Sujet de 40-50 ans présentant une proliférat° plasmocytaire maligne localisée et unique sans envahissement médullaire**
  - De siège **osseux :** rachis, os longs ou **extra-osseux :** VADS
  - **Risque d'évolution secondaire vers un myélome est elevée .**
  - **Traitement par radiothérapie locale** et/ou **chir.**

- ***Myélome non excrétant (très rare)***
  - **Plasmocytes malins n'excrètent aucune chaine**
  - **Bilan protidique normal sauf baisse des différentes classes d'Ig**
  - **Ig monoclonale mise en évidence en IF sur la surface des plasmocytes malins medullaires (**myélogramme**)**
  - **Bilan radio contribue au diagnostic.**

- ***Gammapathies monoclonales de signification indéterminée***
  - **Clone plasmocytaire de faible quantité et non évolutif (**taux d'Ig **< à 20** ou 30 **g/L**, pour les IgA et IgG);
  - **Absence de tout symptôme osseux, hématologique, rénal.**
  - **Absence d'hypercalcémie**
  - **Pic stable dans le temps mais il s'agit potentiellement d'un myélome**
    => **contrôler 1 à 2 fois / an l'absence d'évolutivité.**

- ***Leucémie à plasmocytes :***
  - **Plasmocytes circulent en abondance dans le sang** (parfois immatures)
  - **Signes généraux ++, HSMG** => tableau est vite celui d'une leucémie aiguë, avec pancytopénie**.**
  - **Pronostic redoutable.**

- ***Myélome à 2 pics*** **: rare**

- ***Myélome à IgD*** **: rare et grave**

- ***POEMS syndrome***
  - **Rare**
  - **Plasmocytose monoclonale sécrétante avec :**
    - **Polyneuropathie périphérique progressive sensitivo-motrice démyélinisante**
    - **Organomégalie** = hépatosplénomégalie, adenomégalie
    - **Endocrinopathie = surrénaux stt,** gynécomastie, impuissance ; aménorrhée
    - **Myélome condensant**
    - **Skin changes** (mélanodermie, hypertrichose)
  - **+ autres manifestations de type paranéoplasique : cutanées, hématologiques (thrombocytose).**

Différentiel

CAT devant pic sur EPS	
Ig G ou A	Ig M
Myélome ou Bénin ?	Waldenströem ou Bénin ?
Myélogramme Rx squelette	Myelogramme Rx thorax Echo abdo.

- ***Gammapathie monoclonale bénigne***
  - **Très fréquent**
  - **Idiopathique ou cirrhose, virose, connectivite**
  - **Sujets âgés asymptomatiques**
  - **Pic Ig G ou A faible et stable**
  - **Bilan normal, surveillance régulière**
- ***Waldenströem*** [Q]
  - **IgM monoclonale lymphoplasmocytaire** [Q] **polymorphe**
  - **Ø hypogammaglobulinémie** [Q]
  - **Ø atteinte osseuse, ni rénale** (sf amylose)
  - **Organomégalie** [Q] **fréquente**
  - **Activité Ac de l'Ig : anti-FVIII, anti-Pq**
  - **Pronostic** = **10 ans de survie**
- ***IgG monoclonale***
  - **Ds LLC, LMNH**
- ***Maladie des chaines lourdes α***
  - **Rare, il s'agit d'un Sd lympho-prolifératif :** Infiltration plasmocytaire des muqueuses digestives responsables d'un tableau de malabsorption et de diarrhée chronique.
  - **Sécrét° maligne d'un fragment de Ch.Lourde α**
- ***Ostéoporose commune***
- ***Amylose primitive : AL*** (dans 80 % idiopathique, pas de plamocytose médullaire, même pronostic que le myélome, même traitement : Melphalan et Prednisone)

Evolution

- ***Médiane de survie***
  - **3 ans si chimioresistant**
  - **5 ans si chimiosensible**
  - **Rq : possible faible masse tumorale qui reste asympto sans ttt pdt des années**
- ***Amélioration du pronostic par protocoles d'intensificat° thérapeuti^{que} chez jeune (< 60 ans)***
- ***Complications :***
  - **Osseuses : Aggravation de l'ostéolyse**
    - ⇨ Crises **hyperalgiques**,
    - ⇨ Fractures-tass^{t} ± compression medullaire, fractures costales, os longs
    - ⇨ **Crise hypercalcémie aigue** = hypercalcémie maligne = Urgence
      - Asthénie, tbles psy
      - Vomissements, dl abdo diffuses non spécifiques, constipat°, nausées, désH2O
      - Tbles cardiaque : QT court, BAV, ESV, TV, tachycardie, tble repolarisation.
  - **Rénales** [QD++++] **: fréquent et pronostic –**
    - **Ds les myelomes produisant un excés de chaines légères,** passage de celle ci librement au dela du filtre glomérulaire où elles vont s'associer avec des ptn sécrétees par l'anse de H. (ptn de Tamm Horsfall) pour former des cylindres protéiques qui obstruent tubes distaux et collecteurs.
    - **Facteurs favorisants cette association protéique**
      - ⇨ Acidité urinaire
      - ⇨ Propriétés biochimiques de certaines chaines légères dites "toxiques".
      - ⇨ Déshydratation
      - ⇨ Hypercalcémie

« VACHE NOIR »
Viscosité
Amylose
Ca ↑
Hémostase, hémorragies
Envahissement medullaire (anémie, leucopénie)
Neuro
Os
Infections
Rein

- **Causes d'IRA**
  - ⇨ Obstruction tubulaire par les chaines légères (**rein myelomateux**) est l'atteinte la + fréquente au cours du myélome[Q]
  - ⇨ **Iatrogène** : iode et AINS surtt
  - ⇨ **Deshydratation**
  - ⇨ **Hypercalcémie**
  - ⇨ **Infiltration rénale plasmocytaire**
- **Autres néphropathies liés au myelome**
  - ⇨ **Néphropathies glomérulaires**
    - ❖ **Amylose AL "primitive"** : dépôt de chaine légère en excès avec β plissement et rouge congo +
    - ❖ **Mie des dépôts de chaines légères** : Sd de **RANDALL** : dépôt de chaine légère en excès sans β plissement et rouge congo négatif.
    - ❖ **Cryoglobulinémie de type I**
  - ⇨ **Dysfonctionnement des cellules tubulaires secondaire à la présence de chaine légère**
    - ❖ Tubes prox : Sd de Fanconi : acidose prox de type II
    - ❖ Tubes distaux, + rare : acidose distale type I, diabète insipide néphrogénique
  - ⇨ **Métabolique: néphrocalcinose, lithiase rénale sur hyperuricémie**

➢ **Neuro**
- **Compression medullaire**[D]
- **Polyneuropathie périph** (dépôt Ig, amylose ; POEMS)

➢ **Infectieuses = bacteriennes**
- **1ière cause de décés**
- **Pneumopathies**
- **Infections urinaires**

➢ **Sd d'hyperviscosité**[Q]

➢ **Sd hémorragique**[Q]
- **Dysfonction plaquettaire** (viscosité) : thrombopathie => allongement du TS
- **Thrombopénie** d'insuff.médullaire

➢ **Amylose AL**[Q] **primaire, par dépôt de Ch.légères**[Q]
- **NeuroP périph, glomérulopathie, myocardiopathie (echo cardiaque +++) , canal carpien**
- **Biopsie graisse sous-cut. abdo, muqueuse gingivale, rectale**
- **Colorat° par rouge congo =>** le + svt PBR inutile au diagnostic, interet pronostic

➢ **Complications de décubitus et iatrogènes**

Traitement

- ***De fond***

➢ **Chimio**
- **Monochimio séquentielle ou continue : Alkylants**
  - ⇨ **Melphalan** (Alkéran®) et/ou cyclophosphamide = **endoxan®**
  - ⇨ + **corticothérapie**
- **Polychimio séquentielle : VMCP, VBMCP, VAD**
  - ⇨ Vincristine = oncovin® → *alcaloïde de la pervenche (agent tubulo-affin) = leucopénie, neurotoxicité, SiADH, ileus*
  - ⇨ Melphalan = alkeran® → *alkylant*
  - ⇨ CycloP = endoxan® → *alkylant = toxicité: digestive++, GB, cystite hémorragique, rénale, inducteur de leucémie A*
  - ⇨ Carmustine =BICNU ® → *nitroso-urée = fibrose pulmonaire, thrombopénie*
  - ⇨ Doxorubicine = Adriblastine® → *anthracycline (intercalant) = myelotoxicité, urines en rouge, cardiopathie (Aigue et cumulative)*
  - ⇨ Prednisone
  - ⇨ Dexamethasone
- **50% de contrôle durable de maladie, JAMAIS de guérison**
- **Intensificat° thérapeutique : pour patient jeune, BEG, M aggressif**
  - ⇨ **Melphalan IV forte dose**
  - ⇨ **Ttt myélo-ablatif** = forte chimio + irradiat° CT + autogreffe de cellules souches périphériques recueillies par cytaphérèse => allonge la survie
  - ⇨ **Allogreffe de MO**

- **Indications : Cures longues, suivie d'un ttt d'entretien.**

Stade I		Abstention + surveillance
Stade II et III	**Agé**	**MP ou CP**
	jeune	**Polychimio + autogreffe**

- **RadioT**
  - **Plasmocytome solitaire**
  - **Consolidation d'une vertèbre à risque de fracture**
- **Interferon α2 (introna®, roféron®) = ttt d'entretien sous-cut. Au long cours (efficacité contestée)**

- ***Ttt sympto***
- **Hypercalécmie aiguë**
  - **Réhydratation, diurèse forcée Lasilix®**
  - **Diphosphonates IV (Arédia®)**
  - **Ttt de fond : corticoides, chimio**
- **Douleur osseuse**
  - **Antalgiques :** palier III
  - **Radiothérapie locale**
  - **Immobilisation, contention, kiné**
  - **Diphosphonate au long cours**
- **Compression medullaire**
  - **Prévent° =** activité régulière sans effort majeur
  - **Laminectomie** ou **radioT en urgence + immobilisation par corset**
- **Prévention de la fonction rénale**
  - **Alcalinisation des urines :** vichy celestins, Alcaphor**, prévient la précipitation intra rénale des chaines légères**
  - **Hydratation suffisante**
  - **Médicaments** : absence d'automédication, éviter les AINS, et ttt néphrotoxiques. Si indispensable, adapter les doses.
- **Transfusion si anémie mal tolérée**
- **Plasmaphérèse en urgence** si sd hyperviscosité **(accord écrit patient si possible)**

- ***Surveillance***
- **Clinique**
- **Bio**
  - **NFS**
  - **Ig monoclonale**
  - **Fonction rénale et protéinurie des 24h**
  - **Calcémie**
- **Rx**

Source *: Fiches Rev Prat, medline hémato, rhumato, rdp, QCM Intest 2000*

Leucémie lymphoïde chronique

Bilan autoimmun, immunitaire et infectieux, PHENOTYPAGE +++, Sd de Richter, Binet

Diagnostic d'une LLC de type B (95%[Q])= Sd lymphoprolifératif monoclonal de Lymphocytes B matures

- **CLINIQUE**
  - **La + fréquente des leucémies de l'adulte**[Q]
  - **Sujet agé > 50 ans**[Q] **:** « maladie de la retraite » avec un **sex-ratio = 1**
  - **Circonstances de découverte**
    - Les formes totalement **asymptomatiques** sont les + fréquentes
    - Découverte fortuite à l'hémogramme d'une lymphocytose absolue
    - Etat général conservé => **si AEG => complications**
    - **Complications :**
      - **Insuffisance médullaire**
        - Infections à répétit° très fréquentes par atteinte de l'immunité **humorale** surtt[Q] (zona[D], pneumopathies[Q])
        - Sd **anémique** ou **hémorragique**
      - **Syndrome tumoral** = infiltrat des organes lymphoïdes
        - **PolyADP superficielles**[Q] **80 %**, mobiles, fermes, indolores, bilatérales et symétriques[Q] de volume variable, disséminées = étendues à plusieurs territoires[Q], non compressives, non inflammatoires, apparues très progressivement.
        - **Splénomégalie modérée 50 %**, **Hépatomégalie 20 %**
        - **Hypertrophie amygdalienne**, des glandes salivaires et lacrymales
        - **Localisations cutanées** : papules, nodules, infiltrats sous cutanés, érythrodermie prurigineuse

- **BIOLOGIE** (examens **suffisants** au diagnostic de LLC)
  - **NFS**
    - **Hyperleucocytose** variable **> 50 000/mm^3**[Q]
      - Hyperlymphocytose absolue > 5 000 / mm^3 ou 5.10^9/L depuis + de 3 mois
    - **Frottis** : petits lymphocytes de morphologie normale
      - Lignée rouge normale au début → (LLC + anémie)
      - Lignée granuleuse normale au début
      - Plaq normale au début → (Thrombopénie)
  - **Hyperuricémie**
  - **Myélogramme** (inutile au diag)
    - Os de dureté normale
    - MO riche avec lymphocytose **> 30 %** d'allure mature
    - Pas de hiatus dans la maturation, pas de blaste
  - **BOM :** pas d'intérêt diagnostique
    - Précise **caractère nodulaire ou diffus** de l'infiltration lymphocytaire = f. pronostic (mauvais pronostic si diffus)
  - **Immunophénotypage des lymphocytes sur sang et/ou MO**
    - Immunomarquage par Ac monoclonaux fluorescents => Affirme le diag en mettant en évidence le clone[Q] et son phénotype lymphocytaire (type B = association CD 19, CD 20, CD 5 et monotypie)
      - **Phénotype B mature** : **CD 19 + et CD 20 +**
      - **Marqueur pan T** = **CD 5+** (mais existe sur les lymphocytes de LLC type B !!). Rare forme CD 5 -.
      - **Monotypie :** L exprime un Ig**M** monomérique de surface avec une même chaîne légère Kappa ou lambda et une même ch.lourde Mu (± IgD de surface)
  - **Cytogénétique–caryotype sur sang :** non obligatoire, anomalies incste/variées (trisomie 12, délétion 13q.)
  - **Bilan immunitaire :** EPS, IEPS, Dosage pondéral des Ig, Coombs, Dixon, AAN, FR
    - **Déficit fréquent**
      - **Humoral** :
        - EPS normale
        - Hypogammaglobulinémie[Q++] prédominant IgM > IgG > IgA à l' **EPS**
        - Possible pic : IgM monoclonale à IEPS + dosage pondéral des Ig
        - Baisse des agglutinines anti-A et anti-B
      - **Cellulaire** : tests cutanés perturbés
    - **Manifestations auto-immunes** :
      - **AHAI** [Q++++++] et/**ou thrombopénie** => Coombs direct et indirect + hapto, bili, LDH
      - **Bilan auto-immun** : **Ac anti-plaquettes** (± Dixon), **AAN, FR** (latex, waaler-rose)
  - **Bilan infectieux prétttiq:** HAA, ECBU, RP, VS, CRP, Panorex, Sinus, Cs ORL-stomato
  - **Bilan pré transfusionnel** (cf L.A.) **et bilan du terrain**

Thrombopénie[Q]
Hypersplénisme
Auto-immun
Surdosage médocs
Insuf. médullaire

LLC + anémie
Insuf. médullaire[Q]
AHAI[Q]
Hypersplénisme
Erythroblastopénie auto-I
Iatrogène
Anémie inflammatoire
Hémorragie

- **BIOPSIE GANGLIONNAIRE non indispensable**
- **IMAGERIE VISCERALE**
  - **Rx thorax (F+P):** taille médiastin + index cardiothoracique
  - **Echo abdo** pour préciser organomégalie si besoin
  - **TAP** (Adp profondes : surtt médiastinales et mésentériques)

Formes cliniques

- **LLC T : 5%** (pour certains auteurs, LLC T ne font plus partie des LLC)
  - **Sujet + jeune, fréquemment associé à une PR** (ds le cadre du Sd de Felty : PR + SPM + Leuconeutropénie)
  - **La splénomégalie et les signes cutanés sont fréquents** (érythodermie, papules, nodules). **Les Adp st parfois absentes. La lymphocytose sanguine et médullaire y est + modérée, par contre le neutropénie est absolue**
  - **En cytologie :** petits Lc dt l'aspect est plus irrégulier, on peut retrouver également de grands lymphocytes à grains.
  - **Immunophénotypage +++ :** marqueurs T (CD 5+), pas d'IgM de surface
  - **Pronostic + médiocre**

- **L PRO-LYMPHOCYTAIRE DE GALTON**
  - **SMG ++ isolée avec hyperleucocytose majeure > 100.10^9 /L**
  - **Insuffisance medullaire ++**
  - **LB + immatures**
  - **Pronostic médiocre**

Différentiel

- **HYPERLYMPHOCYTOSE INFECTIEUSE**
  - **Des viroses** (polyclonale) / **Bactériennes** (rare) : coqueluche, maladie de Carl-Smith
- **AUTRES SD LYMPHOPROLIFERATIFS B**
  - **Lymphome lymphocytique** (de bas grade)
  - **LMNH de bas grade**
  - **Waldenstrôm**
    - Proliferation lymphoplasmocytaire
    - IgM monoclonale et CD5 -
  - **Leucémie à tricholeucocytes**
    - Moelle pauvre, pancytopénie
    - biopsie = envahissement tricholeucocytaire

Evolution

- **COMPLICATIONS**
  - **Infections**^Q++ (déficit immunologique et ins.medullaire) => **1ière cause de DC**
    - Infections bactériennes graves (pneumopathies, ORL, septicémie, tuberculose), virales (zona, herpès)
    - Avec infections opportunistes à un stade avancé : candidose, aspergillose, pneumocystose
  - **Insuffisance médullaire**^Q+++
    - Sd anémique (asthénie pâleur tachycardie souffle), Neutropénie (infections à répétition) Thrombopénie^Q (Hgies)
  - **Auto immunes** ^Q++
    - AHAI, Thrombopénie ou erythroblastopénie auto-immune
    - Aggravent pronostic car nécessitent corticoT → infections ++
  - **Complication respi par leucostase => SDRA**
  - **Complications tumorales**^Q **avec localisation cutanée** (fqte en cas de LLC à Lc T) **ou loca viscérales**^Q
  - **Cancers associés**^Q
    - Augmentation de la frequence de certains K solides : surtt mélanome
    - LA secondaire au ttt par chloraminophène
  - **Syndrome de Richter** ^Q++ **10 % des patients**
    - Transformation locale^Q en LMNH ^Q de haut grade de malignité (aggressif)
    - A suspecter devant une AEG^Q, fébricule^Q, augmentat° volume ADP^Q qui deviennent asymétriques et compressives
    - Diagnostic sur biopsie ggl : populat° lymphocytaire + jeune de gde taille ayt des caractéristiq immunoblastiques^Q
    - Pronostic ***effroyable***
  - **Iatrogène :**
    - De la splénectomie : infections à pneumocoques et salmonelles
    - Immunodepression par la chimiothérapie
    - Complications des transfusions : Hémochromatose, alloimmunisation anti-HLA
- **PRONOSTIC : MEDIANE DE SURVIE 5 A 7 ANS**

Facteurs pronostics

Classification de BINET : critères les + importants pour le pronostic[Q]				
	Fréquence au diagnostic	**Aires lymphoides superficielles**	**Hb** (g/dL) [Q++] **Plaq** (10^9/L) [Q++]	**Mediane de survie**
Stade A	**70%**	< 3 aires **1 ou 2 aires**	**Pas d'ins.medullaire** Hb > 10 Plaq > 100	**Identique en fait à une personne saine** (10 ans)
Stade B	**20%**	**> ou = à 3 aires**		**5 ans**
Stade C	**10%**	**indifférent**	**Hb < 10g/dL** Et/ou **Plaq < 100 000/mm3**	**18 mois**

- **5 aires** = tete et cou, creux axillaires, inguinal, rate, foie **« FARCI »** cad que l'on ne **tient pas compte de la bilatéralité**[Q]

- **AUTRES ELEMTS DE MAUVAIS PRONOSTIC**
  - **Age** > 75 ans[Q] ou < 40 ans
  - Sexe **masculin**
  - Retentissement important sur l'**état général**
  - Importance de la **masse tumorale** au moment du diagnostic => **Binet**
  - **Infiltration médullaire** > 80 %[Q]
  - Envahissement **diffus** plutot que nodulaire à la BOM
  - **Hypogammaglobulinémie** [Q] et importance du déficit immunitaire
  - **Trisomie 12** au caryotype
  - **Tps de doublement** de la lymphocytose sanguine < 1 an
  - **Résistance** au **ttt**

BINET AHAI SM RTT
BINET = masse tumorale au diag

Age
Hypogammaglobulinémie
AEG
Infiltration médullaire

Sexe
Masculin

Résistance au ttt
Triso 12

Principes du traitement

- **SYMPTOMATIQUE**
  - **Transfusions CGR ou CPA selon clinique et étiologie**
  - **Mesures appropriées si neutropénie :** tte infect° chez immunoD = H en urgence + ***isolement***
  - **Des complications**
    - Infectieuses [Q]:
      - **Prévention** par hygiene buccale et soins dentaires
      - **Vaccination** avec **CI des vaccins vivants atténués** (**B**CG, **P**olio, **R**ougeole, **R**ubéole, **O**reillon, **F**ièvre Jaune **V**aricelle => mnémotechnique : Boire pr rester roi ou finir valet)
      - **Gamma-globulines** (Veinoglobulines) st parfois indiqués en cas d'infection à répétition
      - Ttt symptomatique et précoce des infection s par ATB
    - Immunologique : Prednisone per os si manifestations auto-immunes graves, parfois splénectomie associé à une vaccination antipneumococcique + Oracilline à vie

- **ETIOLOGIQUE**
  - **Stade A = Abstention et surveillance chez le sujet de plus de 50 ans**
  - **Stades B et C**
    - Chimiothérapie
      - En ttt de référence : **Chloraminophène®** Chlorambucil[Q] alkylant en monothérapie orale en cures discontinues pendant 4 jours associé ou non à une corticothérapie. Peut etre proposé en 1iere intention. (en parler à l'internat : QCM de 1999 => « peut être traité par chlorambucil »)
      - Actuellement on préfère :
        - Polychimiothérapie séquentielle prolongé
          - **Type COP** : Cyclophosphamide, Oncovin, Prednisone
          - **MiniCHOP** : Faible dose de Cyclophosphamide, Adriamycine, Vincristine, Prednisone
          - **Fludarabine** Fludara® antimétabolite antipurique : médoc le + récent, en 1ière intention aux USA
    - Radiothérapie et mesures associées si localisation génante ou résistante à la chimio
    - Intensification rarement : **Allo et auto-greffes de MO** si <50 ans avec **Ac monoclonaux pan-B** pour purger le greffon autologue.

Source : Fiches Rev Prat, medline, conf Mothy, dossiers annales, Dossier Vernazobre, QCM Intest

Leucémie myéloide chronique Q306

*Syndrome **myéloprolifératif chronique** prédominant sur la lignée **granuleuse**, lié à un processus monoclonal d'une cellule souche très primitive évoluant en 3 phases, Chrom Philadelphie : translocation (9 ;22) – Acutisation – Thromboses – Hydréa*

Diagnostic

- **CINIQUE**
  - **Rare :** 1 pour 100 000 habitants/an
  - **Terrain : Adulte jeune** (entre 25 et 50 ans en moy), plus svt des hommes, facteur de risque : sujet exposé à irradiations, au benzène[Q]
  - **Forme asymptomatique très fréquente,** installation insidieuse d'une splénomégalie[Q] et d'une altération de l'état général (poids, indice de Karnofsky)
  - **Syndrome tumoral = Splénomégalie** (le principal signe tumoral détectable à l'examen clinique)
    - Volumineuse[Q], isolée[Q], indolore, mobile avec la respiration => calque abdo, schéma daté
    - Possible dl à type de pesanteur abdo surtt de l'HCG
    - Parfois hépatomégalie
    - ***Jamais d'adénopathies***[Q]
  - **Les complications liées au syndrome tumoral peuvent aussi être révélatrices**
    - Liées à la splénomégalie : Douleurs spléniques, infarctus splénique, rupture de rate (rupture sous capsulaire ou dans la cavité abdominale)
    - Liées à l'hypercatabolisme : Hyperuricémie +++ pouvant se manifester par des crises de goutte, une lithiase urinaire (crise de colique néphrétique). Systématiquement prévenues lors de la mise en route du traitement.
    - Les complications liées à la thrombopathie ou à la thrombocytose :
      - ➔ Hémorragies le plus souvent sous la forme d'hémorragies cutanées et muqueuses.
      - ➔ Les thromboses sont plus fréquentes en cas de thrombocytose : le priapisme ++, thrombose du tronc porte, thromboses veineuses des membres inférieurs.
    - Le syndrome anémique est rare à la phase chronique. Il peut cependant exister en cas de splénomégalie importante par hypersplénisme.

- **BIOLOGIQUE**
  - **NFS-plaquette**
    - Hyperleucocytose[Q] majeure avec myélémie importante (30%)
      - ➔ **GB** : > 50 à 100.10^9/L = 50 à 100 000 / mm^3 (parfois moindre) avec 30 à 40% de PNN
      - ➔ **Myélémie** : sans hiatus de maturation : myélocytes > métamyéloç > promyéloç > myéloblastes (<5%) en phase chronique
      - ➔ **Hyperéosinophilie** et **hyperbasophilie** parfois
      - ➔ Lymphocytes, monocytes normaux
    - Plaquette normale ou parfois thrombocytose de mauvais pronostic si > 700 000 / mm^3
    - Hb : normale sauf si hypersplénisme
  - **Uricémie :** Hyperuricémie[Q] car lyse tumorale intense
  - **Score des phosphatases alcalines leucocytaires** effondrées → **score N si :** grossesse, goutte, acutisation, infections
  - **Lysozymes sanguin et urinaire** normaux (≠ LMMC)
  - **Vit. B12 élevée par augmentation de transcobalamine**
  - **TS** allongé (> 10 min par Ivy) par thrombopathie
  - **Myélogramme +++** (à faire si suspiscion acutisation : systématique en dossier)
    - Dureté osseuse normale
    - Moelle très riche avec hyperplasie de toutes les lignées et majoritairement de la lignée granuleuse sans hiatus de maturation (ts les stades présents ds des proportions normales)
    - Blastes : moins de 5%
    - Caryotype : recherche d'un chromosome Philadelphie (t : q9-q22)
  - **Biopsie ostéomédullaire (indispensable)**
    - Absence de myélofibrose (élimine splénomégalie myéloide)
    - Sd myéloprolifératif et mégacaryocytaire avec hyperdensité cellulaire
    - Disparition des vésicules adipeuses
  - **Analyse cytogénique :** Caryotype sanguin +++ ou medullaire => **chromosome Philadelphie (Ph 1)** [Q++]
    - Translocation acquise[Q] réciproque entre bras longs chr. 9 et 22[Q] => gène hybride bcr-abl => ARNm codant pour une tyrosine-kinase modifiée de role inconnu.
    - Présent dans toutes lignées cellulaires issues du clone malin sauf les lymphocytes T
    - Marqueur tumoral primordial : + ds 95% des LMC ms non pathognomoniq (sf à l'internat) car + ds LAL Ives

- **Analyse biomoléculaire directe => RT-PCR**
  - Recherche le transcript de fusion bcr-abl et analyse sur gel des produits amplifiés avec sondes spécifiques marquées. Elle est réalisée s'il n'y a pas de Ph1 sur le caryotype (5% des LMC)
- **Typage HLA du patient + fratrie pour greffe MO si < 55 ans**

Formes cliniques

- **HYPERLEUCOCYTOSE ISOLEE** (absence de SMG)
- **ABSENCE DE CHROMOSOME PHILADELPHIE SUR LE CARYOTYPE** => analyse biomoléculaire par RT-PCR
- **FORMES ACUTISEES D'EMBLEE**
  - **Eliminer LA primitive**
    - Volumineuse SMG avec hyperleucocytose majeure dont polynucléose, hyperEo et hyperbasophilie
    - Myélémie importante
  - **Certaines LAL de novo ont un chr. Ph1 au caryotype**
    - Analyse biomoléculaire permet de les différencier d'une acutisation lymphoblastique de LMC : le transcript n'est pas de même taille, la cassure ne se fait pas au même niveau.
- **SD MYELOPROLIFERATIF GLOBAL**
  - **Hyperleucocytose, polyglobulie, thrombocytose associées : diagnostic affirmé sur caryotype + biomol.**

Diagnostic différentiel

- **REACTIONS LEUCEMOÏDES : PRESENCE D'UNE MYELEMIE + HYPERELEUCOCYTOSE**
  - **Infection graves ou foyer chroniques**
  - **Régénérat° d'agranulocytose**
  - **Grand Sd inflammatoire**
  - **Envahissement medullaire métastatique d'un K profond ou lymphome**
  - **Polynucléose du tabagique** (pas de myélémie)

- **AUTRES SD MYELOPROLIFERATIFS**
  - **Principal diagnostic différentiel se fait avec la splénomégalie myeloide = myélofibrose primitive**
    - Age moyen > 50 ans
    - Score des phosphatases alcalines N ou élevées
    - Pas de chromosome philadelphie
    - Présence de dacryocyte[Q] sur le frottis sanguin avec erythroblatose circulante
    - Os dur au MyeloG, myelofibrose à la BOM
    - Examen isotopique (Fer 52) : métaplasie myéloïde de la rate (+/- hépatique) avec hypofixation médullaire
  - **Dans tous les Sd myeloprolifératifs sera réalisé un caryotype +/- PCR à la recherche du Chr Ph1.**
  - **Ne pas oublier la LMMC : leucémie myélomonocytaire chronique**

- **LA (BLASTES > 30%) (20 %)**

Facteurs de mauvais pronostic

- **5 critères majeurs**
  - Age > 60 ans
  - Splénomégalie volumineuse > 10 cm de débord costal
  - Thrombocytose < 100 ou > 600.10^9/L
  - Hyperbasophilie sanguine et médullaire
  - Myéloblastose sanguine (>3%) et médullaire (>10%[Q]) et myélocytes > 20 %
- **4 critères mineurs**
  - Forte leucocytose ou hyperEo initiale
  - Anémie
  - Anomalies caryotypiques autres que Ph1
  - Qualité et durée de la réponse au ttt : Absence de réponse au ttt, durée courte de la 1° rémission

LMC PTAS
Leucocytose
Myéloblaste / myélocytes
Caryotype
Plaq > 600000 ou < 100000
Ttt mauvaise réponse
Age
SMG

Acutisation dans 100 % des cas

Médiane de survie sous ttt = 4 ans[Q++] *(hors greffe MO)*

Evolution

- **COMPLICATIONS FREQUENTES ET REDOUTABLES**
  - **Hyperleucocytose => leucostase**
    - Détresse respiratoire par leucostase pulmonaire
    - Méningite leucémique par leucostase cérébrale
    - Rétinite leucémique
  - **Thromboses** [Q] liées à la thrombocytose et à l'hyperleucocytose
    - Artérielles : IDM, AVC, rétinienne(= hgie à centre blanc au FO [Q]), MI
    - Veineuses : EP, phlébite surale, thrombophlébite cérébrale, sd de Budd Chiari, priapisme [Q++], ulcères de jambe
  - **Spléniques :** infarctus [Q], hypersplénisme, compressions
  - **Sd hémorragique par thrombopathie** (cutanéo muqueux et viscéral)
  - **Hyperuricémie** [Q]
    - Tubulopathie rénale
    - Colique néphrétique[Q]
    - Goutte et arthropathie tophacée
    - Tophus
  - **Hyperhistaminémie :** prurit, ulcéres gastro duodénaux
  - **Insuffisance médullaire :** syndrome anémique mal toléré, neutropénie
  - **Myélofibrose secondaire**
  - **Infections** (rares car PNN fonctionnelss)
  - **Rechute sous ttt**
  - **Iatrogènes**
- **3 PHASES DE LA LMC**

	CHRONICITE →	ACCELERATION →	ACUTISATION = LÄ
		Tps de doublement çaire ↓	Inéluctable à 80% [Q], pronostic --
Durée moyenne	3 ~ 4 ans	Qqs mois Phase inconstante	Qqs semaines[Q]
Signes généraux	Ø	Débutants Aggravation de la SMG Apparition d'une fièvre,…	Intenses :AEG[Q], fièvre[Q], sueurs, prurit[Q], dl osseuses[Q], purpura MI[Q], ADP[Q] Apparition progressive ou brutale. Acutisation localisées (os, cut, pleural…) => biopsie
Rate	SMG	Majoration douloureuse	Sd tumoral étendu (HMG, adp, nodules cutanés, osseux) [Q]
NFS	Hyperleucocytose Majoration progressive de la myélémie/blaste	↑ rapide de leucocytose thrombocytose ↑ basophilie et blastose	↑ % blastes circulants[Q], ↑Eo, baso [Q] ins.medullaire [Q+]: Anémie, thrombopénie[Q] score des PAL normal
Blastose **médullaire**	**< 5 %**	5 à 30 % (20 %)	**> 30 %** [Q++++] (20 %) 70% LAM mauvais pronostic 20 % LAL 10 % Biphénotypique
Caryotype	Ph1	Ph1 ± anomalies cytogénétiques surajoutées	Ph1 + anomalies [Q] (triso 8, 19 ; iso 17q…)
Ttt (HP)	Si > 55 ans **IFN α** (SC) +/- **Hydréa®** Si < 55 ans : Allogreffe de MO = ttt curatif[Q]	Antimétabolite **6-mercaptopurine** Toxicité :N/V, hypoplasie med, cholestase, ulcérat° buccale	Polychimiothérapie
Effets du ttt	Normalisation clinique[Q]/bio Ph1 peut disparaitre (sytématique pr l'allogreffe, ds 40% pr IFN α, jamais pr CT) pas en biomoléculaire	Retour transitoire en phase chronique	**100% DC à 1 an**[Q]

Allogreffe de MO = < 55 ans, bon état général, donneur HLA A, B, DR compatible avec culture mixte lymphocytaire négative, après chimiothérapie aplasiante et irradiation corporelle totale sous anti GVH.

Autogreffe de MO = < 55 ans, sans donneur, utilisation des ç du patient prélevées avant chimio puis soumises à un traitement intensif in vitro et auto transfusées aprés chimio aplasiante et irradiation corporelle totale. L'autogref ne fait pas disparaître Ph1, risque de LA persiste

Source : Fiches Rev Prat, medline hémato, conférence, QCM Intest 2000.

Leucémies aiguës

Leucémies aiguës lymphoïdes (LAL)

Classification FAB - Allo et autogreffe - Polychimiothérapie - Aplasie

Hémopathies malignes avec prolifération clonale de cellules immatures (blastes) de la lignée lymphoblastique au niveau de la moelle osseuse à l'origine d'une insuffisance médullaire, d'évolution rapide.

Clinique

- CIRCONSTANCES DIAGNOSTIC
  - **Insuffisance médullaire**
    - Sd **anémique**
    - **Infections** liées à granulopénie
    - Sd **hémorragique** lié à la thrombopénie +/- aggravé par CIVD
  - **En rapport avec infiltration des ç blastiques**
    - **Dl** osseuses ou pseudo-articulaires, migratrices majorées par la pression
    - **ADP**[Q] disséminées mobiles fermes indolores, **HSMG**
    - Sd de **compression** mediastinale : œdème en pelerine, TJ, dyspnée
    - **Neuro** : Méningite blastique, paralysie n. craniens
    - Hypertrophie **testiculaire** [Q]
    - Lésions **cutanées**
  - **Surveillance hémopathie pré-existante**
  - **Fortuite sur NFS systématique**
- TERRAIN
  - **80 %** des LA de l'enfant (2-10 ans) [Q]
  - Adulte : bcp – fqte que les LAM
- CIRCONSTANCES FAVORISANTES
  - +rares que pour LAM
  - rares formes liées au virus HTLV1 [Q] (human T Lymphocyte virus)
  - Acutisation d'une LMC
  - LA secondaire à chimioT ou une radioT
  - **Trisomie 21 +++**
- FORMES CLINIQUES
  - **LAL T**
    - **20%**
    - Adolescent, adulte jeune
    - sd tumoral ++ médiastinal
    - forte hyperleucocytose
    - forme voisine du lymphome lymphoblastique T
  - **LAL B type Burkitt**
    - **5%**
    - sujet jeune
    - type LAL 3
    - T(8,14)
    - Ig de surface
  - **LAL pré-B et pré-pré-B**
    - **75%**
    - Forme commune de l'enfant
    - CD 10 +, +/- CD 19
    - Chaine µ cytoplasmique
    - Pronostic meilleur
  - **LAL secondaire à une LMC**
    - Ph1
    - SMG ++
    - Polynucléose et myélémie
  - **LAL précédée d'une phase aplasique**
  - **LA mixte (Rare)**
    - **Soit** présence de marqueurs lymphoïdes et myéloïdes **sur les memes blastes**
    - **Soit 2 types distincts de blastes :** forme biphénotypique
- DIFFERENTIEL
  - **LAM peu différenciée**
  - **Méta médullaires :** sympathoblastome chez enfant, anaplasique à petites cellules pulmonaires
  - **MNI :** Gdes cellules mononucléées à ne pas confondre avec lymphoblastes

Diagnotic Biologique

- **NFS :**
  - **Normale**[Q] rarement => 10%
  - **Forme hyperleucocytaire** avec blastes circulants +/- thrombopénie +/- anémie
  - **Forme pancytopénique sans blastes circulants**
  - **Déficit isolé d'une des 3 lignées sanguines** : anémie < 8 g/dL, thrombopénie < 50 000/mm3, neutropénie
- **MYELOGRAMME**[Q]**: ELEMENT CLE DU DIAGNOSTIC**
  - Ponction de moelle au niveau du sternum chez adulte, crête iliaque chez enfant
  - **Riche , blastose > 30%**[Q] **(20 % ?) sur le frottis affirme diagnostic (svt 80-100 %), hypoplasie des 3 lignées.**
  - **Caractère lymphoïde assuré par**
    - **Par la cytologie => Type cytologique selon classification FAB**
      - ⇨ Absence de granulations cytoplasmiques
      - ⇨ Corps d'Auer intracytoplasmiques –
    - **Par la cytochimie**
      - ⇨ Réaction des peroxydases –
      - ⇨ PAS + = réaction des phosphatases acides +
      - ⇨ Recherche de TDT = terminal désoxynucléotidyl – transférase : DNA-polymérase propre à la lignée L.
  - **Etude immunologique par anticorps monoclonaux**
    - Précise le sous-type de LA en identifiant les antigènes de différenciation (**CD**) exprimés à la surface des ç (blastes) , sur ç sanguines ou au myélogramme avec aspiration de MO
    - Critères pronostics, thérapeutiques
  - **Cytogénétique : Caryotype de ç médullaires (ou sanguines): sur les blastes**
    - A visée diagnostique , thérapeutique, et pronostic
    - Anomalies numériques: hyperdiploïdie (bon pronostic chez enfant), trisomie 21
    - Translocations
      - ⇨ T(8,14) ds LAL 3 impliquant oncogène c-myc et gènes codants pour chaines lourdes d'Ig
      - ⇨ T(9, 22) : chr Philadelphie = Ph1 qui signe
        - soit acutisation LMC en LAL
        - Soit LAL primitive Ph1+, dont le siège de cassure est différent en PCR, mauvais pronostic, f. augmente avec age
      - ⇨ T(4,11): mauvais pronostic
      - ⇨ T(1,19) T(12,21)
      - ⇨ Lignée T : la +f. : T(1,14)
  - **Etude biomoléculaire de la population tumorale**
    - **Interet Diagnostic**
      - ⇨ étude du réarrangement des gènes des Ig et du Récepteur T qui permet d'affirmer la clonalité
      - ⇨ caractérise les anomalies du caryotype par RT-PCR en identifiant des transcrits spécifiques ou oncogènes : transcrit alb-Bcr…
    - **Valeur pronostic**
      - ⇨ étude en biomol identifie translocations non retrouvées au caryotype
    - **Valeur thérapeutique**
      - ⇨ détectent un taux très faible de ç leucémiques résiduelles
      - ⇨ persistance prolongée de ç détectables après rémission cytologique complète = maladie résiduelle MRD, ayant significat° péjorative
- **BOM : INUTILE**
  - **Sf** si cas douteux ou si aspiration medullaire impossible par myélofibrose associée
  - **Se méfier du Sd hémorragique**

Classifications

- **FAB (FRANCO-AMERICANO-BRITTANIQUE) : 3 VARIETES CYTOLOGIQUES :**

	LAL 1	LAL 2	LAL 3 = pseudo-burkitt
Taille çaire	petite	inégale	Grande
Rapport nucléo-cytoplasmique	Très élevé : simple couronne cytoplasmique	intermédiaire	Cytoplasme basophile abondant vacuolé
nucléole	sans	présence	Présence
Membrane nucléaire	Régulière	encochée	régulière
	84%	15%	1%

- **IMMUNOHISTOCHIMIQUE**

	LAL T	LAL Pro-B	LAL pré-pré-B	LAL pré-B	LAL B
CD1 à CD8	+	-	-	-	-
Ig de surface	-	-	-	-	+
Ig intracytoplasmique	-	-	-	+	±
CD10 = CALLA	-	-	+	+	±
CD19	-	+	±	+	+
CD20, 22	-	+	+	+	+
Chaine μ	-	-	-	+	±
			Les + fréq cz enfant : **LAL « communes »**		

Facteurs pronostics

- **Age :**
  - **Pronostic décroit avec age** [Q] **(Sf < 1 an)**
    - **Enfant** : 90% de rémissions et 60% de guérison
    - **Adulte** : 60% rémission et 30% guérison
- **Garçon et phénotype noir**
- **Hyperleucocytose** (sf ds LAL T) **et Sd tumoral important = mauvais pronostic**
- **Cytologiques**
  - FAB L2 : -
  - FAB L3 : +
- **Immuno**
  - CALLA : -
  - T : -
  - Biphénotypique : -
- **chromosomiques**
  - Ph1, T(1 ;19), T(4 ;11) : mauvais
  - Hyperdiploïdie : bon
- **Mauvaise réponse au ttt initial, première rémission courte**
- **Secondaire** (acutisation)

75% des LAL peuvent être guéries

Mauvais pronostic = ttt agressif + greffe MO

Bilan pré-thérapeutique

- **PL+++** [Q]
  - Recherche localisation blastique méningée
  - Après transfusion de pq si < 50 000
  - Si forme hyperleucocytaire : PL différée pour ne pas favoriser le passage intra-thécal de lymphoblastes
- **ECHOGRAPHIE TESTICULAIRE** si doute sur localisation
- **BILAN DU TERRAIN :**
  - Pneumo : GDS, EFR
  - Hépatique : TGO, TGP, GGT, PAL, bili
  - rénal : urée, créat, Cl, PU
  - cardio-vasculaire : ECG, FEV, echo cardiaque
- **BILAN D'HEMOSTASE :**
  - recherche CIVD
  - si sd hémorragique : TP, TCA, Fg, Ddimères + FO
- **BILAN METABOLIQUE : PERTURBE PAR LYSE DES Ç BLASTIQUES**
  - Hyperuricémie
  - Augmentation de l'urée, de la créat plasmatique
  - hyperkaliémie
  - hyperphosphorémie, hypocalcémie
- **BILAN PRE-TRANSFUSIONNEL**
  - Groupe ABO-D, Rh, RAI, phénotypage érythrocytaire complet, 1° et 2° détermination,
  - Anticorps antileucoplaquettes
  - Sérologies HIV 1 et 2, HTLV 1 (LAL T de pronostic redoutable) et 2, HBV, HCV, CMV, EBV
- **TYPAGE HLA DU MALADE ET DE SES FRERES ET SŒURS EN VUE EVENTUELLE ALLOGREFFE DE MO**
- **BILAN INFECTIEUX**
  - Prélèvements bactériologiques de principe
  - Meme si Ø signes infectieux
  - En vue aplasie post-chimio
  - HAA, ECBU, Copro, Gorge, Lésions cutanées
  - VS, CRP, EPS
  - Rx sinus, pano dentaire, thorax
  - Cs ORL et stomato
- **RX THORAX**
  - Recherche foyers infectieux
  - Recherche localisation tumorales métastatiques
- **CRYOCONSERVATION DU SPERME ++++++++++**

Evolution

- **SPONTANEMENT DEFAVORABLE EN QQS SEMAINES**
- **RECHUTES LOCALISEES**
  - **Méningée** [Q]
    - Céphalées, gène visuelle, tbles cs, paralysie n.craniens : V et VII stt (→IRM)
    - PL : lymphoblastes après TDM pour éliminer HTIC
  - **Testiculaire tardive** [Q]**: biopsie systématique en fin de ttt**
- **RECHUTES SYSTEMIQUES**
  - **Les + fréquentes**
  - **Encore sensible à chimio initiale ms seconde rémission complète + courte**
  - **Greffe MO**

TTT (HP)

- **TTT SPECIFIQUE**
  - **Préphase : teste la corticoSe**
  - **Induction**
    - **par chimiot pdt 1 mois**
    - **Vincristine** Q **Oncovin® hebdomadaire**
    - **Prednisone** Q **Solupred®PO quotidien**
    - **+/- Cyclophosphamide endoxan®, anthracycline**
    - **Destinée à obtenir une rémission complète dont les critères sont**
      - ⇨ Blastose medullaire < 5%
      - ⇨ PNN > 1.10^9/L
      - ⇨ Pq > 100.10^9/L
  - **Consolidation, après obtention rémission complète**
    - ChimioT : MTX, aracytine…
    - Prophylaxie méningée Q: MTX + corticoïdes intra-thécales et (ou) RadioT encéphalique (séquelles)
    - Qqs semaines
  - **Intensification**
    - Réinduction + reconsolidation
    - ChimioT id à induction, consolidation
  - **Ttt d'entretien**
    - 18 mois mini.
    - MTX PO ou IM hebdomadaire
    - + mercaptopurine purinéthol® PO en continu
    - réinduction régulière de prednisone et endoxan
  - **Stratification thérapeutique**
    - selon facteurs pronostics
    - VLR= bas risque évolutif
    - Très haut risque évolutif nécessitant intensification précoce
  - **Eventuelle greffe de moelle auto ou allogénique ou de ç souches périphériques : si malade de haut risque évolutif**

- **PREVENTION OU TTT DES COMPLICATIONS DE LA MALADIE ET DES TTT SPECIFIQUES**
  - **VVC**
  - **si aplasie Q 314**
    - Isolement en secteur protégé
    - Décontamination digestive, nourriture stérile…
  - **Transfusion**
    - concentrés érythrocytaires déleucocytés et phénotypés
    - concentrés plaquettaires déleucocytés si thrombopénie menaçante < 20 000 ou sd hémorragique
  - **ATB IV large spectre pour infections : C3G + Aminoside**
  - **Nutrition parentérale si besoin** (mucite post chimio par ex.)
  - **Hyperhydratation destinée à prévenir la toxicité rénale des sd de lyse çaire tumorale lors de l'induction + alcalinisation, Ø de K + uricolytique : uricozyme®**
  - **Facteurs de croissances hématopoïétiques G-CSF, APRES CHIMIOT** qd plus de blastes.
  - **SOUTIEN PSY**

Source : Fiches Rev Prat, medline, cours hémato pédiatrique MTP, conf MOTHY

Leucémies aiguës myéloïdes (LAM)

Classification FAB Allo et autogreffe Polychimiothérapie Aplasie

Hémopathies malignes avec prolifération clonale de cellules immatures (blastes) de la lignée myéloïde au niveau de la MO à l'origine d'une insuffisance medullaire, d'évolution rapide.

Clinique

- **CIRCONSTANCES DIAGNOSTIC**
  - **Insuffisance medullaire**
    - Sd anémique
    - Infections liées à granulopénie
    - Sd hémorragique lié à la thrombopénie + aggravé par CIVD stt LAM3 :hématomes en carte de géographie
  - **En rapport avec infiltration des ç blastiques**
    - Svt discrets sf LAM4 et 5
    - Dl osseuses ou pseudo-articulaires, migratrices majorées par la pression
    - Adp rares, sf LAM 4 et 5
    - HSMG
    - Hypertrophie gingivale [Q], infiltration cutanée, Chlorome = tumeur blastique orbitaire pour LAM5
  - **Sd de leucostase**
    - Hyperleucocytose massive > 100.10^9/L
    - Tbles circulat° sanguine pulmonaire : dyspnée, hypoxie, poumon blanc à la radio
    - Tbles circulat° sanguine cérébrale : tbles de la cs
    - Leucostase rétinienne FO
    - Stt LAM5 car gros myéloblastes
  - **Surveillance hémopathie pré-existante**
  - **Fortuite sur NFS systématique**
- **TERRAIN**
  - **80 % des LA de l'adulte** [Q]
  - **fréquence augmente avec l'avec age , sex ratio = 1**
- **CIRCONSTANCES FAVORISANTES**
  - **LAM professionnelles :** RI, benzène toxiques industriels
  - **LA secondaire à chimioT** [Q] (alkylants, Hodgkin ttté par MOPP stt) , **radioT**
  - **Trisomie 21 ++++**
  - **Fanconi, Ataxie-télangiectasies, Recklinghausen, dysimmunités héréditaires, Marchiafava-Michelli,**
  - **Hémopathie pré-leucémique :**
    - Acutisation d'un sd myéloprolifératif : LMC, Vaquez, SMGmyéloïde
    - Acutisation de myélodysplasie : AREB.
- **FORMES CLINIQUES**
  - **LA mixte** : rare

- **DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**
  - **LAL très immature**
  - **Régénération medullaire après agranulocytose**
  - **AREB :** forme frontière

Diagnotic Biologique

- **NFS :**
    - Rarement normale [Q]
    - **Hyperleucocytose avec myélémie** = blastes circulants avec hiatus de maturation +/- thrombopénie +/- anémie
    - **Forme pancytopénique sans blastes circulants**
    - **Déficit isolé d'une des 3 lignées sanguines :** anémie < 8 g/dL, thrombopénie < 50 000/mm3, neutropénie
    - **Lysozyme sang/urines élevés :** marqueur tumoral ds LAM 4 et 5, peut etre néphrotoxique**.**

- **MYELOGRAMME: ELEMENT CLE DU DIAGNOSTIC**
  - **Ponction de moelle au niveau du sternum chez adulte, crète iliaque chez enfant**
    - **Riche, blastose > 30% Q sur le frottis de MO Q affirme diagnostic**
      - ⇨ Cellules myéloblastiques bloquées ds leur différenciation : noyau nucléolé, rapport nucléo-cytoplasmique élevé
      - ⇨ Régression ou disparition des élé.myéloïdes plus matures : myélocyte, métamyélocyte, polynucléaires.
      - ⇨ Hypoplasie des 3 lignées érythromégacaryocytaires.
  - **Caractère myéloïde assuré par**
    - **Cytologie => 7 Types cytologiques FAB**
      - ⇨ granulations cytoplasmiques azurophiles +
      - ⇨ Corps d'Auer (batonnets) intracytoplasmiques + Q ms incst
    - **Cytochimie**
      - ⇨ Réaction des peroxydases ds le cytoplasme +, caractérise lignée myéloïde (myéloperoxydases) Q
      - ⇨ Estérases + ds LAM4 et 5
      - ⇨ PAS –
    - **Classification FAB**

LAM 0	indifférenciée
LAM 1	Myéloblastique peu différenciée peroxydase+
LAM 2	Myéloblastique bien différenciée
LAM 3	Promyélocytaire :CIVD+++, fréquent tableau de cytopénie, Auer en fagots, granulations riches en activateurs de la coagulation, **translocation (15, 17).** Urgence thérapeutique / ATRA
LAM 4	Myélo-monocytaire : volontiers tumorale, lysozyme++ LAM4Eo : sous-variété avec contingent de ç éosinophiles, localisations neuro, inv. Chr16, pronostic+
LAM 5	Monoblastique a = bien différenciée, b = différentiation moindre, volontiers tumorale, lysozyme++, blastes volumineux, urgence car risque de leucostase
LAM 6	Erythroleucémie rare.
LAM 7	Mégacaryoblaste rare, avec myélofibrose

  - **Etude immunologique par anticorps monoclonaux**
    - Précise le sous-type de LA en identifiant les antigènes de différenciation (CD) exprimés à la surface des ç
    - Interet moindre que ds LAL
    - Pour différencier les formes très peu différenciées cytologiquement, et les formes biphénotypiques
    - CD13, 14, 33, 41 : LAM 7
    - CD 34 : formes très immatures
  - **Caryotype de ç médullaires (ou sanguines):**
    - A visée diagnostique , thérapeutique, et pronostic
    - Anomalies numériques: trisomie 21
    - Translocations
      - ⇨ T(15,17) ds LAM 3
      - ⇨ Inversion péricentrique du chromosome 16 ds LAM4 Eo
      - ⇨ T(8, 21) ds 20% des LAM2
      - ⇨ T(9, 22) : chr Philadelphie = Ph1 qui signe acutisation LMC en LAM
  - **Etude moléculaire de la population tumorale**
    - **Interet Diagnostic**
      - ⇨ caractérise les anomalies du caryotype par RT-PCR en identifiant des transcrits spécifiques ou oncogènes : transcrit alb-Bcr…
    - **valeur pronostic**
      - ⇨ étude en biomol identifie translocations non retrouvées au caryotype
    - **valeur thérapeutique**
      - ⇨ détectent un taux très faible de ç leucémiques résiduelles
      - ⇨ persistance prolongée de ç détectables après rémission cytologique complète = maladie résiduelle MRD, ayant significat° péjorative
- **BOM : INUTILE**
  - **Sf si cas douteux ou si aspiration medullaire impossible par myélofibrose associée**
  - **! au sd hémorragique**

Bilan pré-thérapeutique

- **BILAN DU TERRAIN :**
  - Pneumo : GDS, EFR
  - Hépatique : TGO, TGP, GGT, PAL, bili
  - rénal : urée, créat, Cl, PU
  - cardio-vasculaire : ECG, FEV, echocardiaque
- **BILAN D'HEMOSTASE :**
  - recherche CIVD (stt LAM3).
  - si sd hémorragique : TP, TCA, Fg, Ddimères + FO
- **BILAN METABOLIQUE :**
  - Perturbé par lyse des ç blastiques
  - Hyperuricémie,
  - ↑ urée créat plasmatique
  - hyperkaliémie,
  - hyperphosphorémie, hypocalcémie
- **BILAN PRE-TRANSFUSIONNEL**
  - Groupe ABO-D, Rh, RAI, phénotypage érythrocytaire complet, 1° et 2° détermination,
  - anticorps antileucoplaquettes
  - sérologies HIV 1 et 2, HTLV 1 et 2, HBV, HCV, CMV, EBV
- **TYPAGE HLA DU MALADE ET DE SES FRERES ET SŒURS EN VUE EVENTUELLE ALLOGREFFE DE MO**
- **BILAN INFECTIEUX**
  - Prélèvements bactériologiques de principe
  - Meme si pas de signes infectieux
  - En vue aplasie post-chimio
  - HAA, ECBU, Copro, Gorge, Lésions cutanées
  - VS, CRP, EPS
  - Rx sinus, pano dentaire, thorax
  - Cs ORL et stomato
- **RX THORAX**
  - Recherche foyers infectieux
  - Recherche localisation tumorales métastatiques
- **CRYOCONSERVATION DU SPERME**

Facteurs pronostics péjoratifs

- **AGE :**
  - **pronostic décroit avec age**
  - **age > 60 ans -**
- **HYPERLEUCOCYTOSE ET SD TUMORAL IMPORTANT SONT DE MAUVAIS PRONOSTIC**
- **CYTOLOGIQUES**
  - **FAB M4 sf Eo M5 M6 M7**
- **CHROMOSOMIQUES**
  - **Monosomie 7**
  - **T(9, 22)**
- **MAUVAISE REPONSE AU TTT INITIAL, PREMIERE REMISSION COURTE**
- **SECONDAIRE (ACUTISATION)**

30% des LAM peuvent etre guéries sans allogreffe.
75% de rémission complètes

Evolution

- **SPONTANEMENT DEFAVORABLE EN QQS SEMAINES**
- **RECHUTES LOCALISEES**
  - **Méningée**
    - Céphalées, gène visuelle, tbles cs, paralysie n.craniens
    - M4, M5
  - **Cutanée : M4, M5**
- **RECHUTES SYSTEMIQUES**
  - **Les + fréquentes**
  - **Encore se à chimio initiale ms seconde rémission complète + courte**
  - **Greffe MO**

TTT (HP)

- **INDUCTION**
  - **Polychimiothérapie anthracycline aracytine sur VVC**
  - **Rémission compléte 75 %**
- **CONSOLIDATION**
  - **Epidophyllotoxines : étoposide**
- **INTENSIFICATION : ARA haute dose**
- **ENTRETIEN : 6 Tg + ARA 18 mois**
- **LAM 3**
  - **Acide all-trans rétinoïque ATRA**
  - **Rémission > 80%**
- **PREVENTION OU TTT DES COMPLICATIONS DE LA MALADIE ET DES TTT SPECIFIQUES**
  - **si aplasie :** Isolement en secteur protégé +Décontamination digestive, nourriture stérile
  - Transfusions concentrés érythrocytaires déleucocytés et phénotypés, concentrés plaquettaires déleucocytés **si thrombopénie menaçante ou sd hémorragique**
  - **ATB IV large spectre** pour infections C3G + Aminoside
  - **Nutrition parentérale** si besoin (mucite post chimio par ex.)
  - **Hyperhydratation destinée** à prévenir la toxicité rénale des sd de lyse çaire tumorale lors de l'induction + alcalinisation, Ø de K + uricolytique :zyloric®
  - **Facteurs de croissances hématopoïétiques** G-CSF, APRES CHIMIOT qd plus de blastes

Source : Fiches Rev Prat, medline, cours hémato pédiatrique.

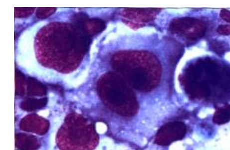
Maladie de Hodgkin

Q 308

Lymphoprolifération maligne de cellules de Sternberg dans les tissus lymphoïdes à début unifocal et à progression lymphaticosanguine d'origine inconnue (**EBV** + : 40%, **Déficit immunité cellulaire** : IDR négative)

Diagnostic

- **CLINIQUE**
  - **Adulte jeune 15 à 35 ans, mais peut se voir à tout âge** (2ième pic après 50 ans)
  - **ADP SUPERFICIELLE**[Q]
    - Unique le + fréquente[Q] ou multiple, superficielle de découverte fortuite
    - TopoG : sus claviculaire G[QD] le + fréquente[Q], svt avec atteinte médiastinale associée, cervicales basses > axillaires > cervicales hautes > inguinales + rarement
    - Signes associées : indolore, ferme, non inflammatoire, non compressive, longtemps mobile
    - Isolées[Q] (pas d'infection ds territoire de drainage)
    - Eléments évocateurs : douloureuses après ingestion d'alcool (stt si cervicales)
  - **SPLENOMEGALIE >> et/ou hépatomégalie** svt associées
  - **Signes généraux**
    - Fièvre prolongée irrégulière sans cause infectieuse retrouvée
    - Sueurs nocturnes
    - Prurit généralisé[Q]
    - AEG
- **HISTOLOGIE = DIAGNOSTIC**
  - **Biopsie exérèse chirurgicale d'une adénopathie périphérique superficielle sous AG** (bilan de coag avant)
    - Si adp médiastinale => profonde : guidage par TDM voire médiastinoscopie, exceptionnellement thoracotomie ou la laparotomie.
    - Cytoponction insuffisante car devra tjs être contrôler par une biopsie.
  - **Étude anatomopathologique complétée par des examens immunohistochimiques**
    - Destruction de l'architecture ganglionnaire
    - Présence de cellules de Reed-Sternberg[Q]
      - ➔ Grande > 50 µ, gros noyau multilobulaire avec nucléoles difformes, cytoplasme bleu ab
      - ➔ Exprime Ag **CD30**, **CD15**, **CD25**
      - ➔ Rq : **Pas** spécifique de la maladie (existe dans certains LMNH + BK + ADP inflammatoires…)
    - Population cellulaire associée réactionnelle lymphocytaire
    - Dans 40 % des cas : cellules expriment un antigène du virus EBV


Adénogramme (May Grunwald Giemsa) : cellule de Sternberg.

  - **Selon architecture du ganglion et la cellularité => Classification HISTOLOGIQUE de Lukes-Rye**

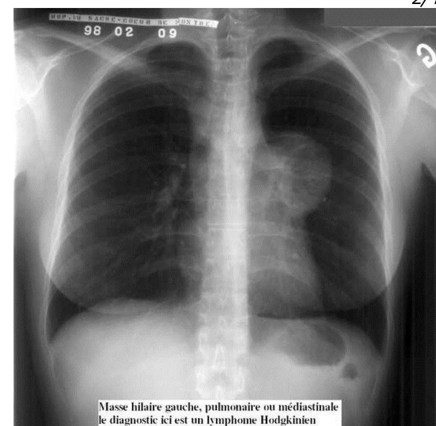
Type I	**prédominance lympho-histiocytaire**	Lymphocyte en nappe, rares cellules de Sternberg, pas de sclérose = paragranulome de potentiel malin très limité
Type II[D]	**Scléro-nodulaire**[D]	Nodules contenant des cellules de Sternberg délimités par des travées de collagène = sclérose, la + fréquente
Type III	**Cellularité mixte**	pseudo granulome inflammatoire avec nombreuses ç de Sternberg et fibrose réticulinique mixte
Type IV	**Déplétion lymphocytaire**	Cellules de Sternberg très nombreuses et dystrophiques = **pseudo-anaplasique** Forme de très mauvais pronostic (20% des cas)

Bilan

- **D'EXTENSION**[D]
  - **Examen clinique**
    - Recherche de signes « B »
    - **Schéma détaillé des adp**, daté
    - Rate et examen ORL (amygdales)
  - **Biologique**
    - **NFS-plaq** : Anémie inflammatoire[Q], HLPN, thrombocytose (évolutivité), cytopénie (par envahissement medullaire), hyperEo propre à la maladie ou lymphopénie.
    - **PU** : recherche de rares **GEM** paranéoplasique
    - Recherche de **signes « b »**
    - **Bilan phosphocalcique, LDH** (indice de turn over cellulaire donc de la masse tumorale)

Clinique : A = Ø, B = présence d'au moins 1 des signes[Q] **:**
- Fièvre ≥ 38° pdt + de 8 jours[Q]
- Amaigrissement > 10 % poids du corps en 6 mois[Q]
- Sueurs nocturnes abondantes[Q]

Biologique : a =Ø, b = présence de au – 2 signes biologiq d'inflammation
- VS > 40[QD]
- CRP ↑
- Fibrinogène > 5 g/l
- α1, α2 globulines[D] élevé
- Hyposidérémie avec transferrine basse
- Hypo albuminémie


Masse hilaire gauche, pulmonaire ou médiastinale le diagnostic ici est un lymphome Hodgkinien

- **Bilan sus-diaphragmatique**
  - **Radio pulmonaire F + P**
    - ➔ Opacités médiastinales[Q] : ADP médiastinales profondes
      - Bilatérales[Q] et symétriques
      - Hautes = latéro-trachéales[Q] => aspect en « **cheminée** »
      - Pouvant être compressives[Q] (Sd cave sup Q 095)
    - ➔ Mesure rapport médiastino-thoracique
  - **TDM thoracique**
    - ➔ Aires gglionnaires médiastinales
    - ➔ Poumon, plèvre
- **Bilan sous-diaphragmatique**
  - **Echo abdo**
    - ➔ ADP+++ rétropéritonéale, Rate, foie
  - **TDM abdo-pelvien**
    - ➔ ADP coeliaques et mésentériques
    - ➔ Recherche localisation viscérale (foie)
  - **Lymphographie bipédieuse**[Q]
    - ➔ **NE SE FAIT QUE SI TDM abdo normal**
    - ➔ Mise en évidence gglions (Inter-aortico-caves[Q], Iliaques primitifs[Q], externes[Q])
- **Myélogramme et BOM systématiques** = permet établir classificat° de Ann Arbor (IV)
- **Selon points d'appel et résultats précédents**
  - Rx squelette, scintigraphie au Tc 99m ou IRM osseuse
  - PBH, biopsie pleurale
  - TDM cérébrale
- **Classification de Ann Arbor de l'extension** [Q+++++]

I	1 aire ganglionnaire (dont rate) sus ou sous diaphragmatique atteint
II	≥ 2 aires du même côté du diaphragme[D]
III	≥ 2 aires de part et d'autre du diaphragme[Q++++]
IV	atteinte viscérale : foie[Q] moelle os poumons non contiguë à une atteinte ganglionnaire
S	Atteinte splénique = aire gglionnaire [Q]
E	Atteinte viscérale par contiguité

- **BILAN D'EVOLUTIVITE**[Q+++++]
  - Une Mie de Hodgkin évolutive sera classé **B, b**
- **BILAN PRE-THERAPEUTIQUE**
  - **Bio**
    - Groupage **ABO**-D, Rh, RAI, phénotypage complet, 1° et 2° détermination
    - Hémogramme
    - Bilan hépatique, bilan rénal : urée, créat, iono, protéinurie des 24 h
    - Bilan phosphocalcique
    - Uricémie, LDH
    - Glycémie
    - Bilan thyroidien : avant toute radiothérapie cervicale
    - Sérologies
      - ➔ **VIH 1 et 2**: formes étendues de Hodgkin, fréquentes atteintes viscérales et mauvais pronostic
      - ➔ **CMV, EBV, HTLV** 1 et 2
      - ➔ **Hépatite B, C**
  - **Fonction cardiaque :** clinique, ECG, echo cardiaque => fraction d'éjection ventriculaire
  - **Fonction respiratoire** : GDS, EFR
  - **Bilan infectieux :** Dents, sinus, panoramique
  - **Bilan immunitaire :** Atteinte de l'immunité cellulaire évaluée par tests d'anergie cutanée : **IDR** car risque de réactivité du BK.
  - **Cryocongélation du sperme avant la mise en route du traitement**

Evolution

- **COMPLICATIONS**
  - **Infectieuses**[Q]
    - Par immunodépression cellulaire prédominante : Herpès, zona[Q], BK
  - **Compressions :** Sd cave supérieur par compression médiastinale
  - **Compression médullaire**[Q] **par atteinte vertébro-épidurale :** épidurite métastatique (rare) **:** Urgence
  - **Iatrogènes**[Q++D]
    - **A court**[D] **et moyen terme**[D]
      - ➔ Leucopénie et propres à chaque chimioT
      - ➔ Troubles psychiques secondaires à l'utilisation des corticoïdes
      - ➔ Toxicité neuro des alcaloïdes de la pervenche
      - ➔ Complications infectieuses : VZV avec zonas extensifs
    - **A long terme**[D] +++
      - ➔ Hypothyroïdie, péricardite, fibroses pulmonaires, sténose du grêle, asialie, IDM et ins cardiaque suite à la radiothérapie
      - ➔ LA secondaires [Q++] de pronostic redoutable (entre 3 et 7 ans après surtt avec le MOPP)
      - ➔ Myélodysplasies et tumeurs solides
      - ➔ Stérilité [Q]
      - ➔ Fibrose pulmonaire: rôle de la bléomycine, radiothérapie médiastinale

- **RECHUTES**
  - **Exceptionnelles dans des territoires convenablement traités** (< à 1 % si irradiés à plus de 40 Gy), elles concernent souvent les bordures de champs d'irradiation de ces territoires.
  - Rechutes[Q] à distance sont parfois liées à une exploration incomplète ou à une thérapeutique insuffisante.
  - **Traitement des rechutes**
    - Une stratégie thérapeutique de 2ième intention peut encore être efficace.
    - Intensification thérapeutique : chimiothérapie à très forte dose + autogreffe de cellules souches hématopoiétiques préalablement collectées => bons résultats à court et moyen terme, + incertain à long terme.

- **PRONOSTIC**
  - **Globalement favorable**
  - **Facteurs de mauvais pronostic**
    - Age > **40 ans**
    - **Sexe masculin**
    - **Signes d'évolutivité**
      - ➔ Clinique : signes généraux **B**[Q]
      - ➔ Biologique : Sd inflammatoire **b**, Anémie, hyperleucocytose
    - **Masse tumorale**
      - ➔ Masse gglionnaire importante = gros médiastin[Q] = rapport médiastino-thoracique élevé
      - ➔ LDH élevée
    - **Stade**
      - ➔ **Gravité croissante des stades histologiques** :
        stade **II** (scléro nodulaire)**, I** (lymphohistiocytaire)**, III** (mixte)**, IV** (déplétion lymphocytaire)
      - ➔ **Stade de Ann Arbor** de gravité croissante : **I, II, III, IV**
    - **Mauvaise ou courte réponse aux thérapeutiques initiales**
    - **Complication traduisant l'importance du déficit immunitaire cellulaire :** mycose, virose, zona

I IIA	95[Q] % de rémission complète	85 %[D] de survie à 10 ans
IIB IIIA	80 % de rémission complète	70 % de survie à 10 ans
IIIB IV	70 % de rémission complète	50 % de survie à 10 ans

Principes du traitement[D]

- **MOYENS**
  - **Polychimiothérapies séquentielles en cures mensuelles**
    - Malade prévenu des effets secondaires (cryoconservation du sperme)
    - Mise en place d'une **chambre implantable**
    - **Protocoles**
      - « **MOPP** » en cure mensuelle [cons]
        - Méthylchloréthamine-Caryolysine® IV : Hémato, N/V, Alopécie, Encéphalite
        - Oncovin®-Vincristine IV : Iléus paralytique[Q], bronchospasme, Neuropathie périph[Q], IDM
        - Procarbazine-Natulan® PO : (affilié aux alkylants) ?
        - Prednisone Solupred® PO
      - « **ABVD** » en cure bimensuelle
        - Adriamycine IV : Alopécie, N/V, hémato, Ins cardiaque (> 550 mg/m2)
        - Bléomycine IV : Alopécie, cut/muq, fibrose pulmonaire, Raynaud (Øhémato)
        - Vinblastine-Velbé IV : Hémato, iléus paralytique, bronchospasme, neuropathie périph[Q]
        - DTIC-Deticène IV : Hémato, Budd Chiari, Alopécie, TVP, …
      - « **MOPP/ABV hybride** » : le + utilisé
    - **Surveillance** des complications + antiémétiques (**Sétron** : ondansétron : Zophren®)
  - **Radiothérapie** (cobalt 60 ou accélérateur**)**
    - Existe 3 champs d'irradiation de base :
      - **Mantelet :** médiastin, cou, aisselles
      - **Barre lomboaortique :** rate, aires lomboaortiques
      - **Le Y inversé + rate :** rate, aires lomboiliaques et inguinales
    - **40 Gray** [Q+++] en 4 semaines en curatif (30 Gray en préventif)
    - **En cas de localisation uniquement, au niveau du cou, irradiation préventive sur les autres aires à 30 G**
    - **Surveillance des complications** => **sclérose**
      - Des glandes salivaires (hyposialie)
      - Cutanée
      - Pulmonaire
      - Médiastinale
      - Thyroïdienne (hypothyroïdie)
      - Péricardite chronique constrictive
      - Grêle radique
      - Troubles de croissance
      - Pancytopénie
      - Incidence augmentée des cancers en territoire irradié
      - Stérilité en cas d'irradiation gonadique

- **INDICATIONS**

Stade IA	**radioT exclusive** (40 gy)
Stade IB et II	**chimio** + **radioT** (40 Gy)
Stade III et IV	**chimioT** + intensive **± radioT** (20Gy) Formes rebelles : intensifications thérapeutiques avec greffe de ç souches périphériques autologues

***Source** : Fiches Rev Prat, medline, rdp, conf Mothy, Cayla, recommandations 99, MediFac, QCM Intest 2002, annale 95 et 99*

Maladie de Vaquez

Syndrome myéloprolifératif (par expansion clonale d'une cellule souche hématopoïétique pluripotente) *prédominant sur la lignée érythrocytaire => Polyglobulie (PG) primitive essentielle, hyperviscosité, acutisation, Saignées, Hydréa*

Classification des syndromes MyéloProliféraifs
• Leucémie myéloïde chronique (LMC) Ph1+, t(9 ;22) BCR/ABL • Leucémie neutrophile chronique • Leucémie éosinophile chronique / syndrome hyperéosinophilique • Myélofibrose idiopathique (MF) (Splénomégalie myéloïde) • Polyglobulie vraie (PV) : Maladie de Vaquez • Thrombocytémie essentielle (TE) • Syndrome myéloprolifératifs inclassables

Diagnostic

- **CLINIQUE**
  - **Terrain : Homme = Femme > 50 ans**
  - **Signes fonctionnels de polyglobulie**
    - **Erythrose**[Q] **cutanéo-muqueuse** du visage / extrémités
    - **HTA**
    - **Syndrome d'hyperviscosité**
      - ⇨ Céphalées[Q], vertiges, acouphènes, tbles visuels, paresthésies [Q], bouffées de chaleur
      - ⇨ Accident ischémique
    - **Prurit à l'eau chaude**[Q]
    - **AEG**
    - **Erythromélalgies** = gonflement rouge et douloureux des doigts de pied évoluant par crises
    - **Complications thrombo-hémorragiques révélatrices de la maladie**[Q]
    - **Splénomégalie**[Q++++]**, fondamentale, ms incste**
  - **Signes négatifs écartant une polyglobulie secondaire**[Q+++]
    - Pas d'insuff.respi avec SaO2 > 92%[Q]
    - Fosses lombaires libres

- **BIOLOGIQUE**
  - **Hémogramme**
    - Tx d'Hb, nbre de GR importent peu**, c'est l'élévation de l'Hte permet de suspecter PG**
      - **Homme** : **Hte > 50%** — **Femme** : **Hte > 45%**
    - **Possible atteinte des autre lignées ds le cadre d'un Sd myéloprolifératif** : HLPN (= caryotype + biomol = élimine LMC atypique), thrombocytose fréquente
  - **VS :** basse ou nulle en raison de l'hyperviscosité
  - **Mesure isotopique du Volume Globulaire total au chrome51**[Q] **:** affirme le diagnostic : PG = VGT élevé
    - **≥ 36 ml / Kg : Homme** — **≥ 32 ml / Kg : Femme**
  - **Hyperuricémie** par lyse tumorale
  - **Bilan infectieux** pr éliminer tout sd infectieux pouvant expliquer la thrombocytose et l'HLPN
  - **Doser la B 12 sérique** (critère diagnostique) par élévation de la transcobalamine
  - Doser les **Phosphatases alcalines** (> 100)
  - **Bilan d'hémostase, TS** car risque de thrombopathie

- **MORPHO**
  - **BOM : inutile au diagnostic** (sur myeloG = montre une moelle riche et bien équilibrée)
    - Montrerait : MO riche avec hyperplasie des 3 lignées hématopoïétiques prédominant sur la lignée rouge
    - Dystrophie mégacaryocytaire
    - Disparition des logettes graisseuses
  - **Echo abdorénale et GDS systématiques** pour éliminer cause IIaire à la PG
  - **Si difficultés diagnostiques**
    - Dosage EPO sérique (abaissé ds Vaquez)
    - Recherche in-vitro de croissance spontanée de colonies médullaires érythroblastiq (BFU-E) sans apport d'EPO

- **CRITERE DIAGNOSTIQUE PROPOSE PAR « POLYCYTHERMIA VERA STUDY GROUP »**

Groupe A	Groupe B
A1 : VGT ≥ 36 mL / kg H, ≥ 32 mL/ kg F **A2 : Sa O2 > 92 %**[Q] **A3 : Splénomégalie**[Q]	B1 : Plaq > 400 000/ mm3[Q] B2 : GB > 12 000/mm3[Q] avec polynucléose B3 : Pal > 100 B4 : B 12 sérique > 900 pg/mL
⇨ **A1 + A2 + A3** = Mie de Vaquez ⇨ **A1 + A2 + 2 critères du groupe B** en l'absence d'infection qui doit etre éliminée	

- **Autres critères en + (pseudo B5)** : croissance spontannée des précurseurs érythroblastiques BFU-E du patient sans adjonction d'EPO avec EPO sérique normale ou diminué

- **DIFFERENTIEL**
  - **La mesure du VGT élimine les pseudo-polyglobulies :**
    - **Hémoconcentration**
      - ⇨ **Masse globulaire normale** avec masse plasmatique abaissée
      - ⇨ désH2O, diurétiques…
    - **ß thalassémie mineure**
      - ⇨ GR ≥ 6.10^{12}/L[Q], microcytose, Hte normale, tx subN d'Hb : petite taille des GR compensée par leur nbre.
      - ⇨ Notion géographique et familiale, électrophorèse de Hb, fer sérique ⊥ ou ↑
      - ⇨ **MG < 20%** de la théorique
    - **Sd de Gaisböck = pseudo polyglobulie de stress**
      - ⇨ > 50 ans, obèse pléthorique, diabétique ou goutteux
      - ⇨ Hb augmenté, Hte augmenté, baisse du volémie plasmatique, polycythémie = augmentation nbre hématies
      - ⇨ Régressant avec régime alimentaire
  - **Eliminer les polyglobulies secondaires par hypersécrétion appropriée d'EPO si hypoxie tissulaire chronique**
    - **Avec désaturation SaO2 < 92%**[Q]
      - ⇨ **Tabagisme** : PG modérée ± polynucléose discrète
      - ⇨ **HbCO** chronique
      - ⇨ **Insuffisance respiratoire chronique** (SaO2 EFR GDS RP)
        - BPCO / hypoventilation alvéolaire
        - Pneumopathie interstitielle / tble de la diffusion gazeuse
        - DDB, asthme,
        - Cyphoscoliose
        - Sd de Pickwick / hypoventilation centrale
      - ⇨ **Shunt cardiaque droite gauche**
      - ⇨ **Séjour prolongé en altitude**
    - **Sans désaturation = anomalies de Hb du transport ou de libération d'O2**
      - ⇨ Méthémoglobinémie
        - congénital
        - secondaire : phénacétine, sulfamides
      - ⇨ Hémoglobine hyperaffine : anomalie congénitale de la globine réduisant la libération de l'O2 aux tissus
  - **Eliminer les polyglobulies secondaires à une hypersécrétion inappropriée d'EPO (sans hypoxie tissulaire)**
    - **Tumeurs du rein**[Q] **+++ → echo rénale devant PG**
      - ⇨ Cancer
      - ⇨ Bénigne : polykystose rénale
    - **Carcinome hépatocellulaire**[Q]**+++**
    - **Cancer de l'ovaire, fibrome utérin**
    - **Hémangiome du cervelet** [Q]
    - **Endocrinopathie :** Cushing, phéochromocytome, hyperandrogénisme
    - **Sténose a. rénale**
    - **Dopage**

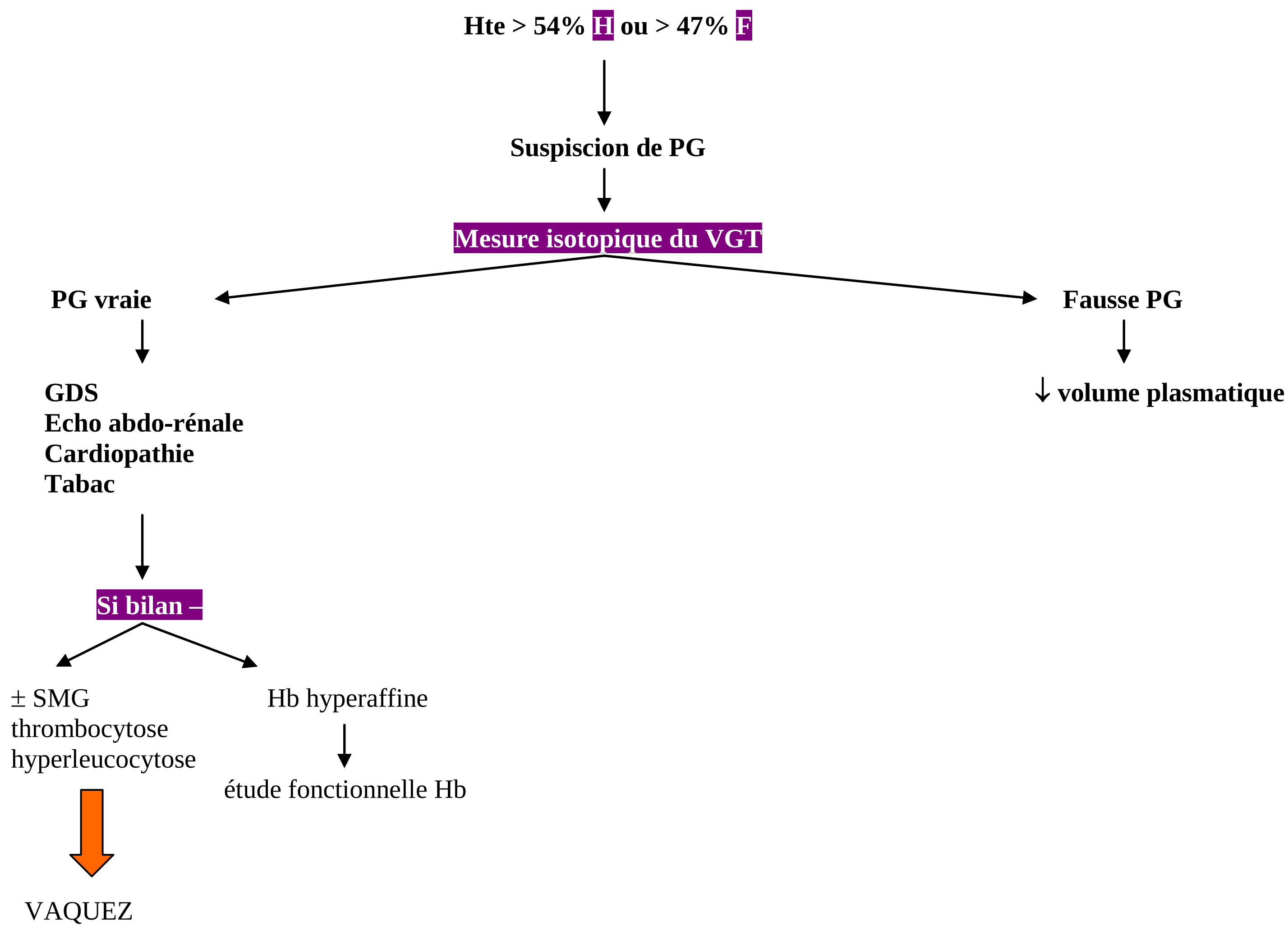
Evolution

- **COMPLICATIONS**
  - **Thrombose artérielles et / ou veineuses** [Q]
    - Fréquentes, par élévation de la masse globulaire et thrombocytose
    - Impose saignée en urgence
  - **Hémorragies muqueuses ou viscérales**, favorisées par la thrombopathie associée
  - **UGD par hyperhistaminémie**
  - **Acutisation**
    - **Transformation en LA**[Q] stt LAM2 de très mauvais pronostic favorisée par le ttt au phosphore 32
    - AEG, splénomégalie massive, cytopénies
  - **Myélofibrose secondaire**[Q] par transfo. en splénomégalie myéloïde
    - Après plusieurs années d'évolution (5 % à 10 ans), majoration de la splénomégalie, AEG, avec anémie ! et myélémie
    - BOM = fibrose ++
    - Scinti à l'indium111 : métaplasie myéloïde de rate
    - Evolution possible en LA
  - **Hyperuricémie : lithiase, crise de goutte**

- **PRONOSTIC : MEDIANE DE SURVIE > 10 ANS**

Traitement

- **SYMPTOMATIQUE**
  - **Saignées**
    - **En urgence :** réduit la viscosité devant une complication thrombotique[Q]
    - **Itératives :** but à long terme: induire une carence martiale limitant l'érythropoïèse
    - **Maintien Ht < 50% H, 45% F**
    - **Retrait de 300 à 400 mL de sang total + compensation par perfusion d'un soluté de substitution, transfusion de plasma, 2X / semaine, à répéter en f° Hte, sous surveillance scope et après ECG.**
    - **Avantages :**
      - ⇨ Efficacité immédiate
      - ⇨ Pas d'effet leucémigène : intérêt cz sujet jeune
    - **Inconvénients**
      - ⇨ Pas d'effet sur la thrombocytémie
      - ⇨ Mauvaise tolérance à long terme (asthénie)
      - ⇨ Risque de thrombose si la myéloprolifération est mal controlée
    - **CI en ttt itératif si thrombocytose (car majoration par la carence martiale induite)**
- **TTT MYELOSUPPRESSEURS ⇒ SUPPRESSION DU SD MYELOPROLIFERATIF**
  - **ChimioT**
    - **Antimétabolite : hydroxyurée Hydréa® à vie PO**
      - ⇨ Efficacité en 15 j et actif sur les 3 lignées
      - ⇨ Surveillance stricte de la NFS (cytopénie rare, macrocytose constante n'imposant pas l'arret du ttt)
      - ⇨ Peu leucémogéne, myélofibrosant
    - **Pipobroman Vercyte®** (pas d' AMM ms ATU)
      - ⇨ Peu leucemogène, peu myélofibrosant
    - **Alkylant:**
      - ⇨ **Melphalan** Alkéran® ou **Busulfan** Misulban® PO
      - ⇨ Effet retardé
      - ⇨ Inducteur de leucémie et expose à un risque d'aplasie important => bcp - utilisés
  - **Phosphore 32®**[Q]
    - 1 seule injection IV => rémission complète de 6 mois à 24 mois
    - Rechute : nvelle dose à meme posologie. La répétition des cures de 32P se traduit par des réponses de + en + brèves mais la radiorésistance est rare.
    - 15 % de leucémies induites, pas d'effet myelofibrosant
- **TTT DES COMPLICATIONS**
  - **Thrombose : Antiaggrégants plaquettaires** : ex : Aspirine 250 mg/j + **saignées** en urgence
  - **Hyperuricémie**
    - Surtt les uricolytiques type **URICOZYME** rarement Zyloric® suffisant
    - Boissons abondantes et alcalines
  - **Thrombopathie :** Proscrire les intramusculaires, rasage mécanique
  - **Ttt du prurit :** Anti-H1 sans activité anticholinergique non sédatif **Loratidine** = Clarytine®
  - **Ttt de UGD :** Anti-H2 : **ranitidine** Raniplex® (moins d'effet secondaire que le Tagamet)
- **INDICATIONS**
  - **Ttt initial :** Saignée
  - **Ttt de fond**
    - **Sujet jeune < 65 ans + bon état vasculaire**
      - ⇨ **Saignées itératives**
      - ⇨ Surveillance mensuelle
      - ⇨ Si thrombocytose ou devient réfractaire aux saignées : chimioT= Traitement de référence Hydréa
    - **> 65 ans ou risque vasculaire élevé ou thrombocytose d'emblée**
      - ⇨ **Hydréa®** à adapter pour maintenir **Plq < 400 000 + Hte < 48%**, on peut aujourd'hui proposer le **Piprobroman** (très efficace et moins myélofibrosant)
    - **Très agé ou peu compliant ou gd risque vasculaire**
      - ⇨ **Phosphore 32®**



Source : Fiches Rev Prat, medline Hemato, QCM intest 2000

Thalassémies & Drépanocytose Q 310

Anémie chronique svt bien supporté, bilan complet d'hémolyse, Hépatosplénomégalie, prise en charge d'une Mie chronique. Hépatosplénomégalie. TOUJOURS PENSER A PRECISER SI HOMOZYGOTE OU NON

DREPANOCYTOSE HOMOZYGOTE ***

Physiopathologie de la drépanocytose

- **Hémoglobinose S homozygote:** Anémie hémolytique corpusculaire congénitale autosomique récessif par *anomalie qualitative* des chaînes ß de l'Hb .
- **Hémoglobinopathie la plus fréquente particulièrement en Afrique Noire, Antilles, Inde**
- Mutation sur le géne de la chaîne ß remplaçant **la glutamine par la valine en 6** (HbS = $\alpha 2$ $\beta 2$ – GLUVAL) sur le chromosome 11 entraînant la polymérisation de la chaîne lors de l'hypoxie et la falciformation des GR qui deviennent rigides
- **=> Vasoocclusions et Hémolyse chronique**

Diagnostic de drépanocytose

- **CLINIQUE**
  - **1^{ier} signe avant 18 mois**
  - **Terrain +++** (ethnie , notion familiale)
  - **Syndrome anémique chronique bien toléré**
  - **Splénomégalie diminuant avec l'âge** car involut° par microinfarctus jusqu à **l'asplénisme** caractéristique vers 6 ans.
  - **Crises vaso occlusives douloureuses paroxystiques fébriles** aux extrémités, abdominales (pseudochir sans S objectif à l'examen) ostéoarticulaires, rénales, spléniques…
  - **Facteurs déclenchants** : **+++**
    - Hypoxie
    - Infections [pneumocoque;salmonelles]
    - Déshydratation
    - Refroidissement
    - Acidose
- **PARACLINIQUE**
  - **Biologique**
    - **NFS :**
      - ⇨ **Anémie** marquée 6-9g/dL **régénérative normochrome, parfois macrocytaire** (hyper-réticulocytose)
      - ⇨ Hyperleuco et thrombocytose svt
    - **Frottis : cellules en faux = drépanocytes , anisocytose, poikilocytose**
    - **Test de solubilisation-falciformation des GR** : positif ; HbS peu soluble
    - **Electrophorèse de l'Hb :**
      - ⇨ **Classique sur cellulose en milieu alcalin :**
        - Hb S majoritaire = 80 à 100%
        - HbA2 normal et Hb F à un tx parfois élevé (=> 20%) pr compenser déficit en HbA1
        - ***HbA1 = absente sf en cas de transfusion récente***.
      - ⇨ **Electrophorèse sur gel d'Agar à pH acide**
        - A ce pH , de toutes les hémoglobinopathies seule HbS migre => phase d'identification
    - **Devant toute hémolyse , réaliser un bilan systématique de celle-ci +++**
      - ⇨ **Etiologique**
        - Frottis mince et goutte épaisse pr **éliminer un paludisme** PMZ
        - Test de Coombs
        - Bili Totale et NC , LdH, Hapto avec le reste du bilan hépatique normal (GammaGT, Palcaline,Transa) afin d'éliminer un ictère à bilirubine conjuguée.
      - ⇨ **Retentissement**
        - Bilan martial
        - Folate sanguin et érythrocytaire
  - **Bilan des complications**
    - ⇨ Thorax, ECG, GDSA, Echo Cœur
    - ⇨ FO
    - ⇨ Echo Abdo
    - ⇨ Rx squelette entier (cf anomalies radio)
    - ⇨ Bilan infectieux (HAA, ECBU, Rx des sinus, porte d'entrée) si fièvre

- **COMPLICATIONS** => **Rx Thorax et squelette entier, ECG, ETT, Echo. abdo et FO**
  - **Complications thrombotiques**
    - **Décès** en bas âge si absence de traitement
    - **Asplénisme** & infections
    - **Cardiaques** : Insuffisance cardiaque sur anémie chronique, Cœur pulmonaire chronique
    - **Pulmonaires** : Embolie pulmonaire, HTAP, infection
    - **Neurologique** : AVC thrombophlébite cérébrale
    - **Ophtalmologiques** : thrombose rétinienne
    - **Corps caverneux** : priapisme
    - **Trophique** : ulcéres de jambe
    - **Osseuse** : ostéonécrose aseptique, Ostéomyélite, retard staturopondéral

S radiologique de la drépanocytose **p 413 et 414**

Ils st *secondaires à l'hyperplasie médullaire et aux phénomènes de thrombose et infarctus osseux*

Avant 2 ans

Extrémités (Phalanges, Métacarpe, Métatarse) = ilots de condensation, aposition périostée, zones lytiques

De 2 à 10 ans

Atteintes des os longs avec géodes, lacunes , apposition périostée
Possible ostéite ou ostéomyélite qui surinfecte un foyer de nécrose.

Après le début de l'adolescence

Nécrose aseptique des épiphyses prox des humérus ou fémur svt bilat
1ière cause d'ostéochondrite de hanche chez sujet de race noire
Tble de la croissance
Atteinte vertébrale = plateaux vertébraux déprimés avec aspect « en marche d'escalier » pathognomonique (vertèbre en H)

- **Complications infectieuses**
  - Infections pleuropulmonaires à **Pneumocoque**
  - Ostéomyélite à **Salmonelle**
- **Complications de l'hémolyse chronique**
  - Poussée d'**hémolyse**
  - **Lithiase biliaire** pigmentaire
  - **Erythroblastopénie** par infection au Parvovirus B19 => Anemie A. , possible pancytopénie
  - **Carence en folate**
- **Complications du traitement**
  - **Hémochromatose**
  - Des **transfusions** (infections virales, toxoplasmose,… alloimmunisation)

Prise en charge thérapeutique (hp)

- **D'une crise vasoocclusive**
  - **Hospitalisation en urgence , repos au lit au calme avec 2 VVP de bon calibre**
  - **Contrôle de tous les f.déclenchants => ttt symptomatique**
    - Déshydratation => Réhydratation parentérale
    - Acidose => Alcalinisation par bicarbonates à 14 pr mille
    - Hypoxie => Oxygénothérapie
    - Infections => ATB à large spectre : Augmentin® IV puis réadaptation secondaire à l'ATBgramme
    - Réchauffement
  - **Ttt antithrombotique**
    - Vasodilatateur IV
    - Anticoagulation par héparine à dose isocoagulante
  - **Antalgique et antipyrétique**
  - **Si crise dure + de 48 h ou si sévère d'emblée => exsanguinotransfusion pr ramener le taux d'HbS < 40 %**
  - **Transfusions st CI à cette phase car augmente la viscosité**
- **Ttt à distance** (valable pr **drépanocytose, thalassémie et sphérocytose**)
  - **Prise en charge socio-éducative :**
    - Surveillance clinicobio régulière en milieu spécialisé
    - Soutien psychosocial
    - Education, information des parents
      - Lutte contre les facteurs déclenchants , s 'opposer à un séjour en altitude ; si refus conseiller d'éviter un passage trop rapide , protéger du froid et de l'hypoxie + ttt vasodilatateur préventif
    - Déclaration mie longue et couteuse avec ALD 100%

- **Prise en charge sur le plan infectieux**
  - ⇨ **Cs ORL** et stomato régulière à la recherche de foyers infectieus latents
  - ⇨ **Vaccin** à jour + Vaccin contre hépatite B + Pneumovax avec rappel ts les 5 ans (Prévenar ?)
  - ⇨ **ATB au long cours type Oracilline** 100 000 U/Kg/j au moins juqu'à 5 ans (pr certains à vie)
- **Prise en charge carentielle**
  - ⇨ Supplémentation en folate **Spéciafoldine** 5 mg/j 10j/mois à vie
  - ⇨ Apport de fer => **Fumafer** 250 mg/j si carence martiale
- **Programme transfusionnel**
  - ⇨ En cas de transfusion => **phénotypage étendu des CGR**
- **Prise en charge génétique**
  - ⇨ **Conseil génétique** avec dépistage familial chez les Mbs de la famille asymptomatique
  - ⇨ **Diagnostic anténatal** par pct° biopsie de trophoblaste / pct° de sang foetal

Si hétérozygote

- **Asymptomatique** sf en cas de très gde hypoxie (altitude+++)
- Résistance accrue au paludisme
- **NFS, frottis : N**
- **Electrophorèse : HbS 30-45 % ; HbA majoritaire , HbA2 N (HbF quasi-absente)**
- **Interet depistage et cs génétique**

Thalassémies

Anémie hémolytique corpusculaire congénitale autosomique récessive par défaut de synthèse de la chaîne ß ou alpha (hémoglobinopathie par anomalie quantitative)

Physiopathologie des thalassémies

- **MUTATION PONCTUELLE INTRA/EXTRA GENIQUE NON DETECTABLE PAR CARTOGRAPHIE DE L'ADN** (+ rarement délétions détectable par cartographie)
  - **B-Thalassémie majeure (Mie de COOLEY) homozygote**
    - **Avec retentissement retardé (> 6 mois) car pas de béta ds HB F**
    - **Absence (ßo) ou diminution (ß+) de la synthése de chaine béta, augmentation compensatrice des chaînes gamma .**
      - ßo 100 % g donc 100 % *d'Hb F* a2 g2
      - ß+ 30-98 % g donc 30-98 % *d Hb F* a2 g2 ± 2 % HbA2 a2 d2
    - **Précipitation des chaînes a non appariées :** anémie **peu régénérative par dysérythropoïése médullaire, hypersplénisme et hémolyse de GR + fragile intra-splenique**, et **microcytose**
  - **B-Thalassemie mineure (heterozygote)**
    - **Diminution de la qte d'Hb contenue ds chaque GR => microcytose, hypochromie, pseudo-polyglobulie compensatrice**
    - **Augmentation compensatrice des chaines d donc HbA2 élevé**
    - **Totalement asymptomatique (ms cs genetique et Dgtic prenatal pr couple heterozygote)**
- **DELETION : DIAGNOSTIC PAR ANALYSE DE L'ADN**
  - **Alpha-thalassemie (extreme orient afrique)**
    - **Avec retentissement dès la vie fœtale.**
    - **a0 4 génes atteints :** anasarque fœtal, décés in utero => **Hb Bart g4**
    - **a1 3 génes atteints :** anemie hemolytique microcytaire avec ictere et splenomegalie, anomalie os incste => **Hb H** ß4
    - **a2 2 génes atteints :** pseudopolyglobulie, microcytose sans anémie avec Hb A2 diminuée (a2d2)
    - **a3 1 géne atteint :** Pas d'anomalie bio => **a thalassemie silencieuse .**

Diagnostic des B- thalassémies majeures

- **TERRAIN**
  - **O.ethnique** (Bassin mediterranéen[D], Afrique, Asie)**, Atcd fam** (arbre genealogique)
- **CLINIQUE**
  - **S° anémique gravissime entre 3-18 mois** mortel si non traité
  - **Hépatosplénomégalie, subictére**
  - **Retard staturopondéral** (hypoxie chronique)
  - **Aspect mongoloïde du faciés, deformat°osseuse** (hyperplasie medullaire)
  - **Complications :**
    - Hypersplénisme
    - Infections à répétition
    - Hypoxie chronique
    - Fragilité du squelette, retard de croissance
    - Hémochromatose secondaire post transfusionnelle
    - Infectieuses et immunologiques post transfusionnelles
    - Décès avant 20 ans.

- **PARACLINIQUE**
  - **Biologie**
    - **NFS**
      - Anémie profonde à 3-7 g /dL , microcytaire, hypochrome peu regenerative
      - Leuconeutropénie associé si hypersplénisme
    - **Frottis :** Erythroblastose, hypochromie, poïkylocytose, anisocytose (indice de distribution des GR superieure à 15%), GR en cible
    - **Electrophorése de Hb avec dosage pondéral**
      - **HbF = 30-98 %** ; HbA2 = 2 % (fixe) HbA1 = 0-70 % (svt <5%)
    - Test de Kleihauer = augmentation de l'Hb F hétérogène avec répartition aN de l'Hb ds GR
    - Résistance globulaire aux solutés hypotoniques augmenté
    - **Hémolyse => bilan d'hémolyse cf drépanocytose**
    - **Bilan prétransfusionnel** (groupage,… et sérologie)
  - **Imagerie**
    - **Rx squelette (cf)**
    - **Echo Abdo** à la recherche d'une lithiase pigmentaire

- **S RADIOLOGIQUE DE LA THALASSEMIE : PAGE 449 ET 450**

Ils st liés à l'hyperplasie médullaire secondaire à l'anémie (malgré qu'elle soit peu régénérative) ; la distribution des anomalies suit la distribution de la moelle rouge en fonction de l'âge

Nourrissons au niveau des extrémités :
- Corticales amincies , médullaire osseuse d'aspect grillagé à larges mailles et élargies
- Elargissement osseux par défaut de tubulation (surtt phalanges, métacarpes, métatarses) +++
- Articulations st tjs respectées.

Enfant au niveau du crâne
- Epaississement du diploé [Q]
- Disposition radiaire des travées osseuses donnant un aspect en « poil de brosse » [Q] (> 4 ans)
- Apaississement du malaire et du maxillaire sup
- Comblement des sinus maxillaires [Q] (ou défaut de pneumatisation)

Adulte au niveau du squelette axial
- Aspect pathognomonique des déformations en bulbe d'oignon du segment post des côtes ++++ => pathogmonique
- Aspect grillagé et trabéculé des vertèbres
- Déminéralisation osseuse diffuse => « ostéoporose »

- **ENQUETE FAMILIALE :**
  - **2 parents hétérozygotes avec HbA2 élevé, microcytose,pseudopolyG**

- **PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE**
  - Cf drépanocytose
  - Transfusion très régulière ts les mois avec ttt chélateur du fer Desféral
  - Splénectomie après 5 ans en cas d'hypersplénisme avec vaccin + ATB

Source *: Med Line hémato , conf hémato et 2 Dossiers test Verzanobres*

Sphérocytose héréditaire

(Mie de Minkowski-Chauffard)

- **PHYSIOPATH**
  - **Anémie hémolytique corpusculaire héréditaire la + fqte** , autosomiq **DOMINANTE** (thalassémie et drépanocytose st récessives) ou récessive avec qq cas sporadiques .
  - Anomalie ptn du cytosquelette responsable d'une **augmentation de la perméabilté membranaire** (entrée eau –Na) responsable d'une déformation membranaire (sphérocyte) et augmentation de la rigidité de la paroi .
  - Le lieu de l'hémolyse est le capillaire splénique = le + fin de l'organisme.
- **DIAGNOSTIC**
  - **Clinique**
    - A tout âge
    - Le + svt chez le sujet jeune sur la triade de l'hémolyse chronique = anémie + ictère + splénomégalie .
    - Parfois ictère néonatal précoce (cf) ; déglobulisation aigue (parvovirus B19 ou autres viroses bénignes) ou encore lithiase biliaire pigmentaire compliquée.
  - **Paraclinique**
    - **NFS-plaq :** Anémie normochrome normocytaire régénérative , parfois macrocytaire (hyperréticulose) , plaq et GB normaux
    - **Frottis sg :** Sphérocytose et anisocytose (NON SPECIFIQUE)
    - **LdH, Hapto et Bili libre :** Hémolyse
    - **Diminution de la résistance globulaire à l'hémolyse aux solutions salés hypotonique** (dépistage , non spécifique)
    - **Autohémolyse spontanée à 37°**C augmentée par rapport à celle d'un témoin avec correction partielle par apport de glucose
  - **Bilan à réaliser**
    - **En cas de doute :** Etude de la demi-vie des GR marquée au Cr51 diminuée en autotransfusion avec séquestration splénique pure
    - **Eliminer autres anémies hémolytiques chroniques =** frottis mince, goutte épaisse, Test de Coombs globulaire, électrophorèse de l'Hb, dosage des enzymes érytrocytaires.
    - **Bilan du retentissement :** folate et bilan martial
    - **Bilan des complications :**
- **Echo abdo** : recherche d'une lithiase biliaire
- **Rx squelette** : médullaire des os longs élargie avec corticale amincie, crâne en poils de brosse ds les formes sévères (idem ds toutes les hémolyses chroniques corpusculaires)
- **COMPLICATIONS**
  - **Crise de déglobulisation aigue**
    - Périph par accentuation de l'hémolyse
    - Centrale par érythroblastopénie post infection par parvovirus B19 : anémie arégénérative sans hémolyse
  - **Complications de la lithiase biliaire**
    - Cholécystite A, angiocholite A, pyocholecystite, choc septique, LVBP
  - **Chronique**
    - Retard staturopondéral , carence en folate, ulcère de jambe
  - **Complications du ttt**
    - Splénectomie : infections +++ pneumocoq et salmonelles
    - Transfusion : immuno-infectieux
  - **Transmission à la descendance**
- **TRAITEMENT**
  - **Ttt à distance** (valable pr drépanocytose, thalassémie et sphérocytose)
    - **Prise en charge socio-éducative :**
      - ⇨ Surveillance clinicobio régulière en milieu spécialisé
      - ⇨ Soutien psychosocial
      - ⇨ Education, information des parents et/ou du patient
      - ⇨ Déclaration mie longue et couteuse avec ALD 100%
    - **Prise en charge sur le plan infectieux**
      - ⇨ Cs ORL et stomato régulière à la recherche de foyers infectieus latents
      - ⇨ Vaccin à jour + Vaccin contre hépatite B + Pneumovax avec rappel ts les 5 ans
      - ⇨ ATB au long cours type Oracilline 100 000 U/Kg/j au moins juqu'à 5 ans (pr certains à vie)
    - **Prise en charge carentielle**
      - ⇨ Suppléméntation en folate Spéciafoldine 5 mg/j 10j/mois à vie
      - ⇨ Apport de fer => Fumafer 250 mg/j si carence martiale
    - **Programme transfusionnel**
      - ⇨ En cas de transfusion => phénotypage étendu des CGR
    - **Prise en charge génétique**
      - ⇨ Conseil génétique avec dépistage familial chez les Mbs de la famille asymptomatique
      - ⇨ Diagnostic anténatal par pct° biopsie de trophoblaste / pct° de sang foetal
  - **Seul vrai ttt = splénectomie (après 5 ans) avec surveillance ds les suite NFS car risque de thrombocytose secondaire**

Anémies hémolytiques auto immunes Q 311

Définition

Anémie hémolytique **acquise extracorpusculaire** chronique ou aiguë par l'action d'**auto Ac** libre (sérique) ou adsorbés sur les GR dirigés **contre les Ag de la mb érythrocytaire** (système rhésus[Q], Ii[Q], P)

Etiologies

- **AHAI CHAUDES 80 %**
  - **Idiopathiques** 50 %[Q]
  - **Secondaires** 50 %
    - Sd lymphoprolifératif : LLC[Q+++++], LMNH, Waldenstreom
    - Connectivites : lupus[Q+++++] (AHAI + PTI = Sd d'Evans[Q]), PR, Goujerot Sjogren, sclérodermie, dermatomyosite
    - Médicamenteux : Aldomet = alpha méthyl dopa[Q++++] (15% des sujets traités[Q], réversible en qq j[Q]), L-Dopa
    - Affection autoimmunes : Associations avec une myasthénie, thyroïdite, cirrhose biliaire primitive
    - Patho ovarienne : Adénocarcinome ovarien, kyste dermoïde de l'ovaire
    - Déficit immunitaire congénital ou acquis (VIH)
  - **Elles sont le + souvent chroniques. Ce st généralement des IgG.**
- **AHAI FROIDES 15 %**
  - **Forme chronique : Maladie des agglutinines froides (Homme de 50 ans)**
    - Anémie hémolytique chronique modérées avec des poussées déclenchées par l'exposition au froid associées à un acro-syndrome lié au froid : Raynaud des extrémités, cyanose du nez/oreilles et livedo
    - Caractérisé par l'agglutine froide : Ig M Kappa monoclonale de spécificité **Ii** présente à un taux très élevée
    - Etiologie inconnue mais pouvant évoluer secondairement vers un Waldenstrôm ou un lymphome[Q].
  - **Forme aigue transitoire post infectieuse**
    - Pneumopathie à mycoplasme[Q] ou infection virale (MNI[Q] ; CMV, grippe, oreillons, rougeole, hépatites virales, varicelle) => IgM anti I
- **HEMOLYSINE BIPHASIQUE DE SPECIFICITE ANTI-P = FROID + CHAUD**
  - Soit primitive (***Hémoglobinurie paroxystique a frigore***), soit secondaire liée à une affection rhinopharyngée de l'enfant, une rougeole, aux oreillons ou post syphilis.
  - Tableau hémolytique brutal avec hémolyse intravasculaire avec hémoglobinémie et hémoglobinurie déclenchée par le froid.
  - Le test de Coombs direct est de **type mixte** : IgG + complément et l'Ac est une hémolysine biphasique de spécificité anti-P. Ces anticorps se fixent à froid et provoquent la mise en action du système du complément qui ne peut s'activer complètement qu'à chaud (d'où les caractéristiques chimiques et biologiques de ce Sd)

Diagnostic clinicobiologique et immunologique

- **CLINIQUE**
  - **Syndrome anémique d'intensité très variable** (forme chronique ou aigue)
    - Asthénie, vertiges, pâleur cutanéo-muqueuse, dyspnée d'effort (=>de repos), tachycardie, souffle systolique anorganique voire : angor fonctionnel, céphalées, lipothymies, acouphènes ou myodesopsies si + sévère
  - **Syndrome hémolytique d'intensité très variable**
    - Du subictère conjonctival jusqu'à l'ictère à bilirubine libre franc avec urines et selles foncées
    - Splénomagalie
- **BIOLOGIQUE**
  - **Les signes sont différents selon s'il s'agit d'une forme chronique** (mise en place des mécanismes de régénération médullaire) **ou aigue** (pas de compensation, intensité +++)
  - **NFS-plaq, réticulocytose :**
    - Anémie normochrome[Q] régénérative[Q] et normocytaire (macrocytaire[Q] si régénération ++++)
    - Hyperréticulocytose[Q] (>120 000/mm3), hyperleucocytose et myélémie (S de régénération). Ces signes sont retardés ds les formes aigues.
    - Plaquette svt normale[Q] (sf Sd d'Evans)
  - **Frottis sanguin :** macrocytose avec anisocytose et polychromatophilies, érythroblastose, hyperleucocytose et myélémie. Il permet d'éliminer des anomalies évocatrices d'origine corpusculaire.
  - **Bilan d'hémolyse :**
    - Haptoglobine effondrée (transporte Hb), Ldh élevée, hyperbilirubinémie libre[Q] (décalée si forme aigue) avec augmentation de l'urobiline urinaire et le stercobilinogène fécal.
    - En cas d'hémolyse intravasculaire (aigue), on retrouve aussi une hémoglobinémie, hémoglobinurie.
    - TGO-TGP, Pal, γGT : normale, élimine une cause hépatique

- **IMMMUNOLOGIQUE**
  - **Test de Coombs direct[Q]:**
    - Grâce à un sérum d'anti-globuline humaine[Q], il permet de déceler le fragment Fc[Q] d'Ac fixés in vivo[Q] sur les GR[Q] et de les typer. Il réalise une hémagglutination[Q] des érythrocytes.
      - ➔ 1° temps: antiglobuline polyvalente => + quelque soit la nature de l'Ac fixé
      - ➔ 2° temps: antiglobulines spécifiques : anti-IgG, anti-complément[Q]

      Rq : On ne peut rechercher les IgM à la surface des GR de façon directe : seulement Coombs indirect.
    - 3 types de résultats :
      - ➔ de type IgG : le + svt c'est une sensibilisation des GR par un Ac chaud de classe IgG reconnaissant svt un Ag voisin du système Rhésus
      - ➔ de type complément pur : témoin d'un Ac froid de classe IgM fixant le complément. Ces Ac ont svt des spécificités apparentées à l'antigène I. Plus rarement, il s'agit d'une hémolysine biphasique de classe Ig**G** et souvent de spécificité anti-P.
      - ➔ de type mixtes de type IgG + complément : interprétation plus délicate. Dans les cas, les plus simples ce sont des anticorps de classe IgG qui fixent le complément. Possible association d'auto-anticorps IgG et IgM dont seule l'IgG resterait fixée alors que l'IgM laisserait le C3 activé fixé comme seul stigmate de son passage.
    - Attention, Coombs aussi + si AH immuno-allergique, AH allo-immune (transfusion, néonat[Q].) => diag. différentiel
  - **Coombs indirect**
    - Recherche d'Ac libre ds le sérum[Q] du patient
    - Permet l'identification des Ac mais négatifs si tous les Ac sont fixés.
    - Permet titrage des agglutinines froides qui peuvent avoir une activité hémolysante in vitro = hémolysines
  - **Coombs direct et indirect peuvent être réalisés à différentes températures : 4° et 37°C afin de connaître l'optimum thermique : AutoAc chauds ou froids**
  - **Elution directe de l'auto-Ac** (pas réalisé en pratique)
    - L'élution se pratique en jouant sur les paramètres physicochimiques de la réaction antigène-anticorps : température, pH, milieu hypertonique… Test de l'Ac élué contre un panel d'hématies-tests de groupes sanguins connus afin de **connaître sa spécificité**
  - **Epreuve isotopique au chrome 51 :** utile pour préciser le site de l'hémolyse et guider les indications d'une splénectomie.

Formes cliniques

- **AHAI de forme PROGRESSIVE CHRONIQUE avec hémolyse extravasculaire**
  - **AutoAc :** type chaud de classe IgG ayant souvent une spécificité antirhésus et ne fixant pas le complément et ayant un optimum thermique à 37°C.
  - **Etio (cf) :** idiopathique ou secondaire (connectivite, MAI, Hémopathies, Aldomet®, ovaire, immunodéprimé)
  - **Hémolyse extravasculaire prédominant au niveau de la rate[Q]**
  - **Clinique/biologique :** Sd anémique et hémolytique d'installation progressive, bien supporté, avec signe de régénération medullaire. Splénomégalie présente.
  - **Ttt :** efficacité de la corticothérapie et de la splénectomie
- **AHAI de forme AIGUË BRUTALE avec hémolyse intravasculaire**
  - **AutoAc :** type froid de classe IgM ayant souvent une spécificité antiI fixant le complément et ayant un optimum thermique à 4°C
  - **Etio :** Pneumopathie à mycoplasme ou infection virale
  - **Hémolyse intravasculaire prédominant au niveau de la rate et du foie**
  - **Clinique/biologie** : Tableau de choc hémolytique
    - Installation brutale de signes généraux : malaise général, frissons, hyperthermie, dl abdo, vomissements, lombalgies avec Sd anémique (anoxie cérébrale+++: convulsion; coma au max) et ictérique rapidement progressifs avec retentissement rénal de l'hémolyse aigue intravasculaire (IRA organique : nécrose tubulaire aigue Q 135)
    - Anémie majeure (<5 g/dl) avec signes de régénération décalés, idem pour la bilirubine.
    - Hémoglobinémie et hémoglobinurie
  - **Ttt :** cf : cortico +/- sensible selon forme, transfusion si risque vital, plasmaphérèse, réanimation

Principes du traitement

- **L'évolution des AHAI secondaires dépend de la cause. La cure de la cause entraîne le retour à l'état normal.**
- **Les AHAI idiopathiques évoluent de façon chronique avec succession d'épisodes hémolytiques aigus.**

- **TRAITEMENT DE FOND DES AHAI A AUTO-ANTICORPS CHAUD**
  - **Acide folique**
  - **Corticothérapie[Q] :**
    - Prednisone : 1,5 mg/kg/j[Q] en première intention en ttt d'attaque[Q] puis décroissance très progressive[Q] pour ne laisser que la dose minimale efficace. Il peut apparaître une corticodépendance (fréquente) voire une corticorésistance d'emblée. Mesures associées à la corticothérapie.
    - Les corticoïdes inhibent l'activité macrophagique et diminuent la synthèse des anticorps. Le coombs peut se négativer.
  - **Splénectomie[Q]**
    - Elle est pratiquée en cas d'échec de la corticothérapie[Q] ou corticodépendance pr des doses élevées de corticoïdes.
    - Résultats d'autant meilleurs qu'il existe une séquestration splénique importante (objectivée par épreuve isotopique au Chrome 51) et un test de Coombs positif à IgG seule.
    - Précédée par la réalisation d'une vaccination anti-pneumococcique et elle est contre-indiquée avant 5 ans (risque d'infections sévères à coccies, haemophilus influenza)
  - **Immunosuppresseurs : Cyclophosphamide, azathioprine**
    - Ils ne sont utilisés qu'après échec des traitements précédents en raison de leur toxicité médullaire et du risque leucémogène qui leur est associé.
- **TRAITEMENT DE FOND DE LA MALADIE DES AGGLUTININES FROIDES**
  - En prévention des épisodes d'hémolyse, protection contre le froid
  - En cas d'hémolyse aiguë grave, utilisation de plasmaphérèse
  - Dans les formes graves, les immunosuppresseurs peuvent être indiqué en traitement de fond
  - Les corticoïdes sont peu efficaces.
  - Ttt par acide folique
- **TTT D'UNE AHAI AIGUE = AGGLUTININE FROIDE**
  - **Réanimation du choc**
  - **Transfusion de culots globulaires phénotypés** (efficacité transitoire, peut être parfois dangereux[Q]) : En cas d'hémolyse aiguë avec anémie menaçant le pronostic vital, une transfusion sera effectuée chez un patient pris en charge dans un service de réanimation. Un bonne coopération des cliniciens et du centre de transfusion sanguine est nécessaire. On transfusera du sang réchauffé à 37°C en cas d'hémolyse aiguë par agglutinine froide.
  - **Plasmaphérèses [Q] ou échanges transfusionnels**

Classification des AHAI => **Interet pronostic et thérapeutique**

	Coombs direct		Type	Ag	T°C	Clinique	Etiologies[Q]	Ttt Evolution
	antiIgG	compl						
I	+[Q]	-	**IgG[Q]**	Anti D,c,e **rhésus** [Q]	Chaud	AHAI de l'adulte Progressif, **chronique**. Hémolyse **extra-vasc**[Q] splénique[Q] stt. Anémie d'intensité variable	-**Idiopathique** ++ -**LLC**, LMNH,Waldem -**Lupus** et autres connectivites /MAI -Tumeur **ovarienne** -**Aldomet**® -deficit immunitaire	**Corticothérapie splénectomie** Evol svt favorable mais rechutes
II	+	+	**mixte**		Chaud			
III	-	+	**Compl**	Anti **I**	Chaud	-AHAI de l'adulte -AH svt discrète, chronique -**Hémolyse diffuse, hépatique** stt	**Sd lymphoprolifératif** svt	**CorticoT inefficace**
IV	-	+	**IgM**	**Anti I** **Anti Ii**	**Froid**	**AHAI aigue transitoire postinfect :** mycoplasme / virale (MNI, oreillon..) **Mie agglutines froides : chronique** caractérisé par un acroSd.	**Mycoplasme / virale** (MNI, oreillon) **Idiopathique ±** hémopathie lymphoide	**Eviction du froid** **Cortico ± efficace** **CorticoT/splénect.** inefficace
V	+	+	**IgG** Hémo lysine biphasiq	**Anti-P**	**Froid + chaud**	**Hémoglobinurie paroxystique a frigore** : crises **aigue** d'hémolyse avec hémoglobinurie déclenchées par le froid	-**Idiopathique** -Affection rhinopahryngé de l'enfant, Syphilis, oreillon, rougeole	**Eviction du froid** **Cortico ± efficace**

Classification des anémies hémolytiques :

- CORPUSCULAIRES (CONSTITUTIONNELLES, HEREDITAIRES)
  - **Anomalies de la mb**
    - Sphérocytose héréditaire= MC
    - Elliptocytose, acanthocytose…
  - **Hémoglobinopathies :**
    - Thalassémies
    - Drépanocytose
    - Hémoglobinose C,D,E
  - **Anomalies enz.**
    - Déficit en G6PD => *hémolyse aigue intravasculaire*[Q]
    - Déficit en pyruvate kinase
- EXTRA-CORPUSCULAIRES (ACQUISES)
  - **Immuno = Coombs +**
    - AHAI [Q] Q311
    - AH immuno-allergique : Ac circulant actif en présence médocs
      - ➔ IgG : péni[Q], céphalo
      - ➔ Complément : rifampicine, quinine, INH, sulfamide, phénacétine
    - AH allo-immune
  - **Non immuno**
    - Mécanique (hémolyse intravasculaire, schizocytes, LDH↑↑)
      - ➔ Valves mécaniques [Q]
      - ➔ Lithiases biliaires
      - ➔ Microangiopathie thrombotique : SHU, PTT (=moschowitz), néphroangiosclérose maligne, Eclampsie
      - ➔ K métastatiques diffus
      - ➔ CEC
    - Infectieuse (palu, bact. babéiose …) → AH fébrile =HAA
    - Toxique : saturnisme, venin, champignons, médocs[Q] (sulfamides, phénacétine, sulfones)

- HEMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE (CORPUSCULAIRE ACQUISE) = MALADIE DE MARCHIAFAVA-MICHELI
  - **Rare**, pathologie acquise corpusculaire de la mb érythrocytaire => **hémolyse intra-vasculaire**
  - 1/3 se présente sous la forme d'une **pancytopénie** modérée.
  - Evoquer le diagnostic devant des stigmates d'hémolyse + thrombopénie et (ou) neutropénie, stt si atcd de **thrombose veineuse.**
  - **Myélogramme** + **BOM** : Aspect hypocellulaire ou normocellulaire (sans myélofibrose, ni signe de dysmyélopoïèse).
  - **Diagnostic / test de Ham-Dacie** : Mesure l'hémolyse in vitro des GR du patient en présence de complément.
  - Due à un **déficit d'expression de molécules ancrées à la mbrane çaire par un système glyco-lipidique** ; le système GPI (glycosylphosphatydil-inositol). par mutat° du gène PIG-A. => diag par cytométrie en flux. Ce déficit touche les 3 lignées sanguines et les rend vulnérables à l'action du complément

Etiologies : KATI WILL CALL

Kyste ovaire
Agglutinines froides
Tumeur épithéliale
Infection virale
Waldenstroem
Idiopathique
Ldopa
LLC
Cirrhose biliaire primitive
Aldomet
LMNH
Lupus

Source : Fiches Rev Prat, medline, rdp, Mothy, Medifac, Cours Montpellier DCEM 1, QCM Intest 2000

Anémie par carence martiale

Q 312

(étio., Φsiopath., diag, ttt avec POSO)

Microcytose; Hypochromie; Arégénérative Fer sérique et Ferritinémie bas

Diminution de la synthése d'Hb par carence en fer entrant dans la composition de l'hème

Etiologie

=> *Interrogatoire+++, AINS, AVK, TR, Ex.gynéco systématique*

- **ADULTE**
  - **Hémorragies distillantes** => chez la femme : 2 ppales causes st gynéco et digestives[D]
    - **Gynécologique** : 1ière cause chez la femme en PAG : ménorragies impt, métrorragies, IVG, accouchements rapprochées[Q], insuffisance lutéale, stérilet, fibrome, cancer, endométriose.
    - **Oeso gastro duodénales** : H.H, ulcère OGD, gastrite, médoc (AINS) V.O., cancers ou tumeurs bénignes.
    - **Rectocoliques** : cancers, polype, diverticulose, RCH, angiodysplasie, hémorroïdes internes[Q] : Dgtic de facilité !!!)
    - **Grêle** : TB ou TM, Crohn, angiodysplasie, ankylostomiase, anguillulose
    - **Général** : maladie de Rendu Osler, tble de l'hémostase (hémophilie, Willebrand…)
    - **Divers** :
      - Epistaxis répétées
      - Donneurs de sang
      - Sd de « Lasthénie de Ferjol » : anémie autoinduite ds le cadre d'un Sd de Munchausen et contexte paramédical
      - Hémolyses chroniques sur prothèses valvulaires mécaniques
      - Hémodialysés chroniques
      - Hématurie chronique seulement macroscopiques (rare), pas les microscopiques[Q]
  - **Carences d'apport surtout relatives**
    - **Augmentation des besoins** : Grossesses multiples ou rapprochées (svt mixte avec folate)
    - **Malabsorption** : Gastrectomie, Mie cœliaque[Q], Crohn, pancréatite chronique, Whipple, Thé, pica et géophagie
    - **Carence réelle :** Ds population dénutrie du 1/3 monde.
    - **Sd de Plummer-Vinson**[Q] = Anémie hypochrome essentielle avec fer sérique bas, bride circulaire responsable d'une dysphagie douloureuse avec achalasie gastrique prédisposant au K de l'oesophage (bouche).
- **ENFANT**
  - **Hémorragies distillantes :** Diverticule de Meckel, hémosidérose pulmonaire idiopathique (hémoptysies répétées)
  - **Carences :** Prématurité[Q], hypotrophie, gémellité[Q], régime lacté strict à 6 mois, adolescence

Physiopathologie

- **DIMINUTION DES RESERVES PRIMITIVES**
  - Réserves primitives en fer : **3 à 5 g**[Q]
  - Baisse de la **ferritinémie** (forme de stockage)
  - Augmentat° secondaire de la **transferrine**[Q] (ptn porteuse) avec augmentat° de la capacité de fixat° de la **transferrine**[Q] (CTF)
  - Augmentation de l'absorption intestinale du fer au niveau du **grêle proximal**
- **DIMINUTION DU FER CIRCULANT**
  - Diminution du coefficient de saturation de la transferrine (**CS bas**[Q])
  - Diminution du fer sérique (**FS bas** [Q])
- **RETENTISSEMENT SUR L'ERYTHROPOIESE**
  - Manque d'Hb => **hypochromie**
  - Augmentation compensatrice des mitoses => **microcytose**
  - Insuffisance de l'érythropoïèse => **arégénérative**

Diagnostic

- **CLINIQUE**
  - **Sd anémique tégumentaire :** pâleur,décoloration des muqueuses (conjonctives, langue, joues)
  - **AEG :** Asthénie psychique et physique
  - **Cardiologique :** Dyspnée d'effort[Q], palpitations, angor[Q], tachycardie[Q], souffle systolique fonctionnel apexien[Q+]
  - **Neurologique :** Céphalées, vertiges, acouphènes
  - **Signes associés dans les anémies anciennes :**
    - **Phanériens** : ongles fragiles, mous, striés, en cupule avec cheveux secs et cassants.
    - **Digestifs** :
      - Perlèche **(fissures des commissures labiales)**
      - Atrophie des muqueuses **(stomatite, glossite, gastrite atrophique, œsophagite, dysphagie)**
  - **Chez l'enfant :** Tendance aux **infections**, **fébricule** et **splénomégalie** discrète sont possibles

- **BIOLOGIQUE**
  - **NFS :**
    - Anémie : Hb < 13 g/dL H ; < 12 g/dL F
    - Très microcytaire : **VGM < 80 μ^3** [Q]
    - Hypochrome :**CCMH < 32%**[Q]
    - Arégénérative : réticulocytes < 120 000 mm3[Q]
    - Thrombocytose associé[Q+++] (30 % des cas)

> **Formules à connaître** :
> **VGM** = Hte (x10)/ nbre GR
> **CCMH** = Hb (x100) / Ht
> CS = FS / CTF
> Si réticulocyte = x % , ils'agit du % du nbre de GR

  - **Ferriprive : FS** <<**12** µmol/L, **CTF** élevée (>**70** µmol/L), **CS** < **15 %**[Q], Ferritinémie effondrée(< **10 ng/mL**)
  - **Frottis sanguin :** microcytose, hypochromie, anisocytose, poïkilocytose = en forme de poire, et GR en cible
  - Comme dans toute anémie, il existe une **fausse augmentation de la VS**[D]

- **MORPHOLOGIQUE :** selon le diagnostic suspecté à l'interrogatoire **: ENDOSCOPIES, RADIO**

- **DIFFERENTIEL :**
  - Anémie inflammatoire (ferritinémie augmenté)
  - Pseudo polyglobulies microcytaires dans les dilutions
  - Carence mixte fqte sans anomalie du VGM

Traitement avec la posologie du traitement martial

- **TTT ETIOLOGIQUE ESSENTIEL +++**
- **TTT MARTIAL SUBSTITUTIF AMBULATOIRE**
  - **Patient prévenu des effets indésirables** (selles noires[Q], constipat°, diarrhée[Q],nausée[Q], dl abdo, céphalées, vertige)
  - **Sulfate de fer + acide ascorbique (Tardyferon®)** ou **fumarate de fer sans ascorbate (Fumafer)** (la vitamine C augmente l'absorption du fer).
    - Prise per os, horaire pré prandial **(absorption > tolérance)** ou post prandial **(absorption < tolérance)**
    - Posologie : **250 mg/j**[Q] chez l'adulte de fer métal
      - **10 mg/kg/j** chez l'enfant de fer métal
      - soit 2 cp/j de Tardyféron®.
    - **CI** : surcharge (hémosidérose, hémochromatose); prise simultanée de laitages
    - **Durée** : **4 mois**[Q] en moy ; jusqu'à correction de la ferritinémie
    - **Efficacité** : Disparition des symptômes, crise réticulocytaire vers J9[Q] avec pic GB et plaquettes par réaction médullaire (inutile à rechercher en pratique mais à chercher à l'internat[D])
      Correction VGM puis Hb puis CTF puis ferritine
    - **Surveillance** :
      - NFS plaq à **2** mois
      - NFS plaq, fer sérique, ferritinémie, CS et CTF à **4** mois
      - NFS plaq ± bilan martial à **6 mois - 1 an** pr dépister rechute.
  - **Si malabsorpt° intestinale : Maltofer®** en IM 100mg / 2j pdt 10j puis 100mg/sem. **(chez l'enfant 1,5 mg/kg/j)**
  - **QQ repères :**
    - 1ier critère **d'efficacité** du ttt : crise réticulocytaire entre **J8 et J 12** [D].
    - Meilleur paramètre témoignant de la reconstitution des réserves : **normalisation de la ferritinémie**[D]
    - Paramètre le + fiable traduisant la guérison de l'anémie ferriprive : **normalisation de la CTF** [QD]
- **TTT PREVENTIF :**
  - **Prema** : apport systématique
  - **Nourrisson** : Lait supplémenté en Fer et diversification précoce dès 4ième mois => **2-3 mg/kg/jour**
  - **Grossesse simple** : 2ième et 3ième trimestre et grossesses **rapprochées** : dès 1ier trimestre => **1 mg/kg/jour**
  - **Transfusion autologue**
- **TRANSFUSION : le + svt non indiqué**

Saturnisme[Q]

Définition

Intoxication aiguë (exceptionnelle) ou chronique (le + svt), professionnelle ou domestique, par le plomb, ses vapeurs ou ses sels
Toxicité est essentiellement hématologique, neurologique et rénale (1[ier] tableau des maladies professionnelles)
Le saturnisme fut la 1[ière] maladie professionnelle indemnisée en France.

Sources de contamination par le plomb

- **Eau** (conduites en plomb) : **en diminution** (normes européennes…)
- **Aliments :** Retombées de la pollution atmosphérique => ½ des apports journaliers en plomb chez l'homme vivant dans un environnement peu exposé, mais en général en faible quantité
- **Habitat ancien non-réhabilité et certains sites industriels :**
  - **Pigments** en plomb, utilisés dans les peintures jusqu'en 1948 : revêtements dégradés, écailles, poussières
  - **Sites pollués** par une industrie traitant le plomb
- **Essence plombée** (surtout avant)

Physiopathologie

- **METABOLISME DU PLOMB**
  - **Aucun rôle physiologique ;** A l'état normal, quantité faible mais non négligeable de plomb
  - **Le plomb pénètre dans l'organisme par voie**
    - **Cutanée**
    - **Digestive** essentiellement via les aliments et l'eau de boisson
    - **Aérienne** (inhalation poussières atmosphériques contaminées) : **voie la + dangereuse**
  - **Diffusion rapide via la circulation sanguine dans les différents organes : cerveau, dents et os**
  - **Demie-vie du plomb**
    - dans les tissus mous et dans le sang ~ **30** jours
    - dans l'os : **~ 1 an** dans l'os trabéculaire, **10 à 20 ans** dans l'os compact

- **TOXICITE :** La toxicité du plomb dans l'organisme ne se manifeste qu'au delà d'un certain seuil.
  - **Enzymatique**
    - **Liaison de façon réversible avec les groupements thiol** => Inhibe ainsi des enzymes et particulièrement celles de la voie de biosynthèse de l'hème
    - Inhibit° acide aminolévulinique déshydratase (**ALAD**) => augmentat° excrét° urinaire d'acide aminolévulinique
    - Inhibition de la **ferrochélatase** => accumulation de protoporphyrine érythrocytaire[Q] libre
    - **Carence en hème affectant** : synthèse de l'Hb, activité respiratoire mitochondriale, métabolisme oxydatif
  - **Calcium :** Le plomb libre ionisé perturbe l'homéostasie calcique.
  - **± Acides nucléiques** (ARN cytoplasmique) : **non prouvé**

Signes cliniques

- **SATURNISME AIGUË (RARE)** après absorption volontaire d'un sel de plomb ou lors d'une intoxication accidentelle
  - Violentes **douleurs intestinales** (coliques de plomb) avec **constipation** et des troubles **neuropsychiques**
- **SATURNISME CHRONIQUE : PEU SPECIFIQUES**, pour la plupart du temps discret, insidieux.
  - **Colique de plomb :** svt **1[ière]** manifestation spectaculaire dans la phase clinique de l'intoxication chronique
  - **Liseré saturnin** ou **liseré de Burton :** liseré gingival **noirâtre** s'accompagnant svt de **plaques pigmentées jugales** ou plaques de **Gubler** qui témoignent de la formation d'un dépôt de sulfure de plomb au contact du SH2 buccal.
  - **Lésions rétiniennes :** Taches grisâtres siégeant au pourtour de la **macula**
  - **Manifestations rénales :** Diminution du DFG, goutte saturnine, néphropathies tubulo-interstitielles dans les intoxications graves
  - **Manifestations digestives :** troubles de la motricité (**constipation**, **douleurs abdomidales**)
  - **Sd urinaire :** Protéinurie discrète, hématurie, leucocyturie microscopiques, abaissement de la clairance créat
  - **Sd vasculaire : HTA**, parfois sclérose artérielle au fond de l'oeil
  - **Système nerveux** (très sensible à l'action du toxique)
    - **Manifestations centrales** : en général **transitoires** : troubles du comportement et du sommeil, diminution des acquisitions et des performances cognitives, encéphalopathies saturnines marquées par une amaurose, une surdité ou une aphasie de quelques jours. Dans les intoxications graves, de violents accès convulsifs peuvent avoir lieu parfois accompagnés d'une composante psychique.
    - **Manifestations périphériques** : + tardives : atteintes **névritiques motrices pures** (paralysie **pseudo-radiale** avec atteinte élective de l'extenseur commun, bilatérale et symétrique à la phase d'état). L'atteinte des membres inférieurs est beaucoup plus rare
  - **Effets possibles sur la croissance foetale, la durée de gestation et l'apparition de malformations**

- **Interférence à plusieurs niveaux de la synthèse de l'hème :**
  - ↑ de **l'ALA** sérique
  - ↑ de la **protoporphyrine intra-érythrocytaire** (porphyrie secondaire)
  - **Anémie normochrome normocytaire**

- **PERSONNES A RISQUE**
  - **Le saturnisme** touche principalement les enfants habitant dans des logements anciens et dégradés
  - **Ce sont en général des enfants jeunes car ils ont :**
    - Ingestion **importante (PICA[D])**
    - Absorption digestive **élevée**
    - **Inhalation importante**
    - **Capacité d'élimination rénale faible**
    - **Cerveau en croissance + sensible au toxique**

Diagnostic

- **CLINIQUE**
  - **Interrogatoire** : **FDR**, **sources** possibles de contamination
  - **Examen clinique** : svt **négatif**, recherche pâleur **cutanéomuqueuse**, **ballonnement abdominal**, corde colique **gauche**, des trbles du comportement et un **retard dans les acquisitions psychomotrices**, signes d'intox (cf)
- **PARACLINIQUE**
  - **Confirmation diagnostique**
    - **Plombémie** (par spectrophotométrie d'absorption atomique) : marqueur **essentiel** de l'intoxication par le plomb. Son dosage permet de confirmer une exposition récente au plomb et de la classer dans l'une des 6 classes de la classification du Center for Diseases Control (CDC)
      - ⇨ **Imprégnation pathologique ou exposition dangereuse si > 80 µg/100 mL**
    - **NFS + Plaq** : Anémie normochrome normocytaire régénérative si isolé, hypochrome microcytaire si carence martiale associé (très fréquente).
    - Dosage de la **protoporphyrine-zinc sanguine, de l'ALA urinaire et de la plomburie spontanée** (± provoquée sous EDTA) : **augmentés, non indispensables**
  - **Bilan du Retentissement**
    - **Bilan biologique** sanguin (ferritinémie), **rénal** (créatininémie, protéinurie par bandelette)
    - **Rx des genoux** à la recherche de bandes claires métaphysaires[D] témoignant de l'accumulation de plomb au niveau des cartilages de conjugaison
    - **Evaluation du développement psychomoteur**

Traitement

- **TRAITEMENT SPECIFIQUE**
  - Il est fondé sur le principe de la fixation du plomb sous une forme non toxique et à son élimination sous contrôle méthodique. => **chélateurs** capables de **mobiliser le plomb fixé** dans les tissus
    - ⇨ **BAL** (British anti-Lewisite) ou Dimercaprol administré par voie **IM** stricte et mobilisant de préférence le **plomb des tissus mous**. Posologie : 3mg/Kg et par injection - 6 fois/jour pendant 2 jours - 4 fois/jour le 3ème jour puis 2 fois/jour pendant 10 jours.
    - ⇨ **EDTA calcique** administré par perfusion **IVL** en une heure, actif sur le **plomb osseux,** Posologie : 1 gramme dilué dans 250 ml de soluté isotonique glucosé ou salé - 1 à 2 fois/24 heures (**cure de 3 à 5 jours à répéter après un intervalle de 7 jours**).
    - ⇨ **DMSA** (acide dimercaptosuccinique) qui est un chélateur **oral**. Il est depuis peu sur le marché français et favorise préférentiellement comme le BAL l'excrétion du plomb à partir des **tissus mous**.

- **TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE**
  - **Douleurs abdomidales** : injection intra-veineuse lente d'atropine ou de la chlorpromazine par voie IM ou une perfusion de soluté glucosé isotonique
  - Pour les accidents neurologiques, rénaux : méthodes classiques non particulières au saturnisme.
- **MESURES DE SANTE PUB**
  - **Déclaration** : Tout médecin dépistant 1 cas de saturnisme chez un enfant mineur devra en informer le **médecin de la DDASS ou le médecin responsable de PMI.**
  - Un seuil de 150 µg/l est instauré par arrêté comme seuil de déclenchement des mesures d'urgence
  - Dans les zones à risque arrêtées par le préfet, après consultation du Conseil Départemental d'Hygiène et du Conseil Municipal, un état des risques d'accessibilité au plomb sera réalisé à l'occasion de toute transaction immobilière portant sur les immeubles ou parties d'immeubles construits avant 1948.

Anémies macrocytaires carentielles de l'adulte Q313

(Φsiopath,étio,diag,ttt)

Carence en B 12 ou folates, Anémie de Biermer, Iatrogène, Facteur intrinsèque

Physiopathologie

	B12	Folates
• BESOINS	**2-4 µg/j**	**50-200 µg/j** (augmentés pr la croissance, la grossesse ou la lactation)
• SOURCES	**viandes, poissons, foie**	**légumes verts**[Q]**, fruits, foie**
• RESERVES	4 mg durent **3-5 ans**	10 mg, **épuisables en qq sem**
• METABOLISME	libéré de la pepsine par l'HCl puis conjugué 2 par 2 au **FI gastrique** (sécrété par les cellules pariétales) puis **absorpt° iléale terminale FI dépendante** Son transporteur = transcobalamine	Absorption active ds **jéjunum proximal**[Q]
• ROLE	B 12 agit comme **co-enzyme** ds la **synthèse de l'ADN** : synthèse de la désoxythymine A partir de la désoxyuridine	L'acide folique forme les **tétrahydrofolates** (donneur de méthyl)

Etiologies

• MALBSORPTION	**- FI dépendante** : gastrectomie totale, gastrite atrophique, Biermer +++ **- FI indépendante** : résection iléale, Crohn, pullulations, botriocéphale (Parasito Des Selles,Eo)	Résection jéjunale Mie cœliaque[Q] Ins pancréatique exocrine Whipple, Sprue tropicale Lymphome
• CARENCES D'APPORT	Végétariens depuis 5 ans Enfant de mère carencée	OH chronique[Q] dénutri, vieillards, malnutrition tiers monde
• MEDICAMENTEUSE	colchicine, néomycine, metformine, EDTA	Hydantoïne, phénobarbital, Bactrim, MTX[Q], CO
• HYPERCONSOMMATION		Hémolyse chronique Cancer, Leucémies, Hémoglobinopathies Grossesses rapprochées, Multiparité Dermite exfoliatrice (Psoriasis)

Diagnostic

- **CLINIQUE**
  - **Syndrome anémique progressif et bien toléré**
  - **Troubles digestifs :** bouche sèche, glossite atrophique, dysphagie, épigastralgies
  - **Troubles neurologiques : Sclérose combinée de la mœlle** associant
    - **un syndrome cordonal postérieur sensitif**
      - tbles subjectifs = paresthésies MI, marche sur du coton, signe de Lhermitte
      - tbles objectifs = Se profonde : tbles sensibilité pallesthésique, position des orteils (proprioception)
    - **un syndrome cordonal antérieur moteur** (pyramidal)

- **BIOLOGIQUE**
  - **NFS :**
    - **anémie profonde** (Hb = 6 g/dL) **macrocytaire** (VGM >= 120 µ3) **arégénérative**
    - **± neutropénie, thrombopénie.**
  - **Frottis :** macrocytose, anisocytose, polychromatophilie, ponctuation basophile (jolly,cabot) et PNN hypersegmentés et grand, plaquette géante.
  - **MyéloG :** Erythroblastose mégaloblastique hyperbasophilie (moelle bleue), myélocytaire à noyaux rubanés, PNN hypersegmentés, asynchronisme de la maturation cyto-nucléaire
  - **B 12 sérique** (N = 200-400 ng/L)
  - **Folates**
    - sériques (N = 5-10 µg/L)
    - érythrocytaires (N = 200 µg/L) diminué ds les 2 carences

- **TEST DE SCHILLING**
  - Saturation de l'organisme en B 12 non marquée par voie IM : 1 000 µg
  - Ingestion orale de B 12 marquée par Cobalt radioactif
  - Mesure sur 24 h de la radioactivité des urines
    - N = % excrété dans les urines > 10 % de la dose ingérée
    - < 10 % corrigée par FI = carence en FI (Biermer)
    - < 10 % non corrigée par FI = atteinte iléale

- **DIFFERENTIEL**
  - **Régénératives :** hémolyse, hémorragie A, anémie centrale en voie de guérison
  - **Arégénératives :** OH, hépatopathies, hypothyroïdie, AZT, Bactrim, MTX, …
  - **+/- macro ou normocytaires (myélogramme) :** dysérythropoïèse (aplasies, myélofibroses, envahissements, érythroblastopénies, SMP, SMD)
  - **Macrocytose sans anémie :** OH, carence B12, folate, myelodysplasie, régénération, dysthyroidie, physio chez nourrisson.

Traitement (tjs ttt étiologique si possible)

- **B 12**
  - **Arrêt des médicaments diminuant les réserves + Apports suffisants de laitages et œufs chez les végétariens**
  - **Substitutif :**
    - hydroxycobalamine (Novobédouze) 1 000 µg IM/j pendant 10 j, 1 000 µg IM/mois à vie si malabsorption
    - ou cyanocobalamine (vit B12) 1cp/j si carence d'apport.
    - Prévenir teinte rouge des urines
  - **Traiter carence martiale systématiquement**
  - **NFS plaquettes à 2 mois** (à J9 si ttt d'epreuve pr obs crise réticulocytaire)
  - **Prévention si gastrectomie a vie, résection ileale ou iléopathie**

> **Médoc et urines rouges**
> -Hydroxocobalamine
> -Rifampicine
> -Doxorubicine (Adriamycine)

- **FOLATES**
  - **Arrêt des médicaments diminuant les réserves + Apports suffisants de legumes verts, abats, fruits**
  - **Substitutif : acide folique Spéciafoldine® 5 mg x 3/j per os jusqu'à normalisation de l'Hb**
  - **Prévention**
    - Dernier trimestre de la grossesse 1cp/j
    - Cancers : 5 mg/j
    - Hémolyses chroniques 5 mg/j pdt 10 j/mois
    - Ttt par MTX en chimiottt ou en ttt chronique PR (1j avt, 1 j après)
    - Résection jéjunale : acide folinique Lederfoline® IM 50 mg/mois à vie
    - Ttt par Bactrim et Malocide ds prévention des infections opportunistes du sujet VIH +

Spécificités de la maladie de Biermer

- **Terrain :** femme âgée avec MAI associée
- **Carence en FI par auto- Ac anti-FI ou anti-cellules pariétales gastriques :** cad tarissement de la secretion de FI.
- **K gastrique peut être associé** (surveillance FOGD à vie) **ainsi que d'autres maladies auto-immunes** (did, thyroidite,…)
- **Schilling < 10 % corrigé par le FI**
- **Tubage gastrique, examen du suc : achylie, achlorhydrie résistante à la pentagastrine**
- **FOGD :** atrophie muqueuse fundique
- **Biopsies** : atrophie glandulaire, infiltrat lymphoplasmocytaire
- **Immuno :**
  - **Ac anti-FI ds le suc et ds le sérum**
    - ⇨ soit bloquant (type I +++) : empêche liaison B12-FI
    - ⇨ soit stimulant (type II) : empeche la liaison au Rc iléal.
  - **Ac anti-cellules pariétales gastriques**
  - **± autres auto Ac** (anti-thyroides, coombs GR, anti-surrénale…)
- **Evolution sous traitement :**
  - Amélioration hématologique immédiate,
  - normalisation clinique et biologique en 2 mois,
  - persistance **atrophie, achlorhydrie** et donc du risque de cancer gastrique
- **Surveillance par FOGD à vie.**

Syndromes myélodysplasiques

Anemie refractaire, anemie **macrocytaire** aregenerative non carentielle de l'adulte.

Physiopathologie

- **Hemopathie monoclonale acquise affectant cellule multipotente commune aux 3 lignées : atteinte qualitative et quantitative.**
- **Moelle riche avec maturation aN responsable d'une hyperhémolyse intramé- dullaire : anéme arégénérative voire pancytopénie.**

Diagnostic

- **TERRAIN**
  - **sujet agé > 60 ans**
  - **Exposition professionnelle aux RI, Benzene, ttt par cytotoxique**
- **CLINIQUE**
  - **Syndrome anémique bien toléré, isolé sans S° tumoral.**
  - **Rechercher complications :**
    - **Tendance infectieuse (granulocytopathie et/ou neutropénie)**
    - **Hémorragie (thrombopénie/ thrombopathie)**
- **BIOLOGIE**
  - **NFS**
    - **Anemie normochrome macro ou normocytaire arégénérative**
    - **Thrombopénie (TS allongé), neutropénie (50 %)**
  - **Frottis**
    - **GR : macrocytose, anisocytose, poikilocytose, ponctuat° basophile**
    - **GB : PNN dégranulés et pauci-segmentés**
    - **Plaq : géantes**
  - **MyeloG avec coloration de Perls systematique :**
    - **Moelle riche avec anomalie morpho : erythroblastes dysmorphiques et micromégacaryocyte**
    - **Blastes < 30 %**
  - **B.O.M. : précise une myelofibrose associée**
  - **Caryotype : Anomalie chromosomique incste de mvs pronostic.**
  - **Etude du metabolisme du FER 59 : (svt inutile au Dgtic.)**

    Décroissance sanguine N, captation médull. N, Incorporat° erytroblastique retardée et insuffisante.

Classification

- **A. SIDEROBLASTIQUE IDIOPTHIQUE ACQUISE (ASIA) *: SURVIE 10 ANS***
  - **Anomalie acquise du metabolisme enzymatique de l'hème isolée**
  - **NFS : pas de pancytopénie**
  - **Elévation des proto-porphyrines érythrocytaires libres**
  - **MyeloG typique : sidéroblastes en couronne révélé par PERLS**
  - **Evolution : chronique, leucémie aigue rare.**
  - **Differentiel avec :**
    - forme secondaire et réversible (OH, Pb, Mie de systeme, K)
    - forme associée à une hémopathie (leucémie, lymphome)
    - forme hereditaire (auto D ou R)

- **ANEMIE REFRACTAIRE SANS EXCES DE BLASTE *: SURVIE 4 ANS***
  - **Blastose medullaire < 5%**

- **A. REFRACTAIRE AVEC EXCES DE BLASTE (AREB) *: SURVIE 15 MOIS***
  - **la + fréquente**
  - **NFS : Pancytopénie fqte avec macrocytose modérée**
  - **MyeloG :**
    - Dysmorphie des lignées granuleuses et erythroblastiques
    - Exces de blastes entre 5% et 20%
  - **Evoluton rapide vers l'insuf.médullaire et survenue fqte d'une LAM**

- **AREB EN TRANSFORMATION (AREB-T).**
  - **blastose medullaire entre 20 et 30%**

- **LEUCEMIE MYELOMONOCYTAIRE CHRONIQUE *(A PART)***
  - **S°myeloproliferatif avec myelodysplasie : anemie arégénérative, thrombopénie, hyperleucocytose modérée avec monocytose +++**
  - **Splenomegalie**
  - **Lysozyme sg et urine élevé (Marqueur Tumoral monocytaire)**
  - **Differentiel avec LMC : pas de philadelphie, ni bcr-abl, acutisation incste.**

Complications

- **Infectieuse**
- **Hemorragique**
- **Acutisation (LAM +++)**
- **Hemochromatose transfusionnelle : DC fqt ds ASIA car la plus chronique**

Traitement

- **SYMPTO**
  - **Transfusion de CGR (phenotypés,déleucocyté) régulière. Seul ttt auquel l'anémie n'est pas refractaire.**
  - **Desferal® (chelateur du fer) pr prevenir Hemochromatose**
- **SPECIFIQUE**
  - **facteur de croissance (EPO, GM-CSF, G-CSF,..) peu efficace**
  - **Intensification par chimio dangereuse et inefficace dvt acutisation**
  - **Allogreffe si sujet jeune (tres rare)**
- ***3.* SURVEILLANCE**
  - **NFS reguliere, ferritinemie, bilan hptq, ECG, ETT pr hemochromatose**

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) OMS 99

Classification des SMD "de novo

Anémie Réfractaire (AR)
AR avec sidéroblastes en couronne (ARS)   ARS avec dysplasie de la seule lignée érythroblastique   ARS avec dysplasie multilignée (ARSMD)
ARS avec dysplasie multilignée (ARSMD)
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (CRMD)
Anémie Réfractaire avec excès de blastes (AREB)   AREB-1 (>5% ; < 10% de blastes médullaires)   AREB-2 (>10% ; < 20% de blastes médullaires)
SMD non classable
SMD associé à une anomalie isolée 5q- (syndrome 5q-)

Les changements majeurs par rapport à la classification FAB des SMD

- - Limite supérieure des blastes médullaire à 20%
  (suppression de la catégorie AREB-T)
- - Passage de la catégorie leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) dans la classe SMD/SMP

- -- Isolement des AR avec sidéroblastes en couronne (ARS) "pure"
  (sans autre dysplasie que la lignée érythroblastique)
- - Cytopénies réfractaires (blastes <5%) avec dysplasie " multilignée " (CRMD)
- - Sous classification des AREB : AREB-1 (5-10% blastes) / AREB-2 (10-20% blastes)
- - Spécification des SMD " secondaires ", et rapprochement avec LAM " secondaires "

Tableau IV

Les SMD sont définis comme des désordres clonaux caractérisés par des cytopénies périphériques et une dysplasie médullaire résultant de processus de prolifération, différenciation et apoptose des précurseurs hématopoïétiques, avec une fréquente évolution vers une phase de LAM. Les SMD sont caractérisés par l'existence d'anémie, de neutropénie, de thrombopénie isolées ou diversement associées, contrastant avec une moelle normo ou hyper cellulaire, (mais qui peut être hypocellulaire dans une minorité de cas).
Les SMD peuvent comporter une augmentation du taux des blastes médullaires, mais leur % est par définition **inférieur à 20%** (un taux >20% de blastes définissant les LAM). La progression en LAM peut survenir au cours de l'évolution, plus fréquemment dans les cas comportant un excès initial de blastes. Bien que la majorité des SMD soient caractérisés par l'apparition d'une insuffisance médullaire progressive, leur évolution est relativement indolente.
Les SMD surviennent de façon prédominante chez les adultes âgés (âge médian : 70 ans) avec une incidence de 20/100 000 au dessus de 70 ans). Un nombre croissant d'affections " secondaires " (SMD et LAM) sont diagnostiquées, conséquence des traitements par chimio/radiothérapie des affections malignes. Leur incidence exacte n'est pas connue mais elle doit s'élever jusqu'à 10-15% des LAM et des SMD

Les outils de la classification.

Quoique interférant encore peu pour la constitution des classes diagnostiques, les études cytogénétiques sont essentielles pour l'évaluation du pronostic des SMD. Bien que l'on puisse prévoir une évolution de la classification vers une plus grande prise en compte des anomalies cytogénétiques, elle reste donc encore principalement morphologique, se basant sur l'évaluation du % des blastes médullaires et sanguins (comme dans la classification FAB avec quelques modifications), mais donnant un part plus importante à l'évaluation de la myélodysplasie, dont le type et le degré permettent de distinguer les différents types de SMD et de prévoir leur pronostic.

Changements apportés par la classification OMS 1999.

- - La limite des blastes médullaires à 20% a été discutée au chapitre des LAM.
- - Une des questions a été de savoir si il fallait maintenir ou non les leucémies myélomonocytaires chroniques dans la catégorie des SMD, du fait des ambiguïtés liées aux chiffres très variables, et éventuellement élevés, de la leucocytose sanguine et de la fréquence de la splénomégalie. Il a été décidé de rapprocher cette entité des syndromes myéloprolifératifs (voir chapitre SMD/SMP)
- - L'évaluation de la myélodysplasie est devenue un élément essentiel de la classification des SMD. Un des problèmes majeurs dans le diagnostic et la classification de SMD est de déterminer si les signes (morphologiques) de myélodysplasie sont dus à des désordres clonaux ou sont le résultat d'autres facteurs ; il est fondamental de considérer ce problème avec une particulière attention dans les situations où il n'y a pas d'excès de blastes.
- - Il a été proposé d'individualiser une nouvelle catégorie de " cytopénies " réfractaires (sans excès de blastes, i.e. < 5%) avec myelodysplasie " multilignée " (CRMD), ce type de situation correspondant à des pronostics plus défavorables que les autres anémies et cytopénies réfractaires, et s'associant plus volontiers à des anomalies cytogénétiques " défavorables " (complexes).
  Deux classes d'anémies réfractaires avec excès de sidéroblastes (ARS) (> 15% de sidéroblastes) sont individualisées, selon que la dysplasie est limitée à la seule lignée érythroblastique (ARS pure), ou qu'existe une dysplasie " multilignée " (ARSMD). Dans les ARS " pures " la dysplasie est limitée à la seule lignée érythroblastique (" unilignée "). Cette distinction est justifiée par des études cliniques qui ont montré une durée de survie plus courte des ARSMD. Il est à noter qu'un nombre élevé de sidéroblastes en couronne, (éventuellement > 15%), peut être observé dans d'autres formes de SMD, incluant les AREB ; dans ces situations, la présence de ces sidéroblastes ne mérite que d'être signalé mais il ne dicte pas le diagnostic, qui reste fondé sur les autres critères.
- - La caractérisation précise de la myélodysplasie a donc pris une importance cruciale dans le diagnostic et la classification des SMD (et des LAM). Lignée par lignée, ses caractères doivent être précisés. Bien que ces limites soient arbitraires, les recommandations de l'OMS indiquent qu'une dysplasie doit être constatée dans >50% des éléments de chaque lignée pour deux lignées au moins pour parler de dysplasie " multilignée " ; le taux de cellules jugées dysplasiques doit être de >10% pour être jugée comme " significatif ".
  Le type d'anomalie, mérite d'être détaillé car il peut avoir une importance par sa spécificité (comme par exemple dans

le syndrome 5q- avec les mégakaryocytes monolobés, ou les anomalies 17p- et l'anomalie pseudo-Pelger). La classification admet que des études ultérieures seront nécessaires sur ce point pour apporter des critères plus objectifs.

- - Du point de vue clinique, basés sur la survie et l'incidence des transformations en LAM, deux groupes de risque sont suggérés, les SMD de " faible risque " : AR et ARS d'une part et de " fort risque " : AREB et CRMD
- - La place des anomalies cytogénétiques est majeure pour fixer le pronostic, mais sauf exception (syndrome 5q-), ne suffit pas à forger des classes diagnostiques. L'importance des études cytogénétiques comme indicateur pronostique a été formalisé [11] définissant trois catégories de risque
  1) bon pronostic : avec absence d'anomalies cytogénétiques ou 5q- isolé, del(20q) et -Y ;
  2) mauvais pronostic : anomalies complexes, i.e. > à 3 anomalies récurrentes ou anomalies du chromosome 7
- 3) intermédiaire : toutes les autres anomalies. Rien n'est changé de ce point de vue par la nouvelle classification.
- - SMD de novo et " secondaires ". Les SMD de novo surviennent sans antécédents médicaux et sans exposition à des agents toxiques. Les SMD " secondaires " succèdent à des antécédents de radiothérapie et/ou de chimiothérapie (agents alkylants).

Les SMD " secondaires ".

La question des SMD " secondaires " ont été soulevée au chapitre des LAM " secondaires " (voir chapitre précédent). Les SMD secondaires aux agents alkylants sont fréquemment caractérisés par divers degrés de dysplasie " multilignée " comparables à ce qui est observé dans les LAM liées aux traitements, avec lesquelles elles forment en fait le continuum d'un même processus, le passage de l'une à l'autre n'étant basé que sur l'évolution du taux des blastes médullaires. Lorsque la classification est possible dans l'une des catégories de SMD (voir tableau V), elle peut être utilisée en spécifiant " post thérapeutique " ; la catégorie dans laquelle rentrent les SMD " secondaires " est le plus habituellement les cytopénies réfractaires avec dysplasie " multilignée " (CRMD). Le rapprochement entre les LAM et les SMD " secondaire " peut sans doute être également évoqué pour les relations entre LAM avec dysplasie " multilignée " et SMD " multilignée ", entités pour lesquelles une étiologie n'est pas démontrée, mais qui possèdent les mêmes analogies (type des anomalies cytogénétiques, classes d'âge, mauvais pronostic) [10]. Lorsque les paramètres hématologiques ne satisfont aucun des critères envisagés pour les formes " de novo ", le terme SMD non classable " post thérapeutique " peut être utilisé. La majorité des cas de SMD " secondaires " ont une survie courte, avec ou sans passage au stade de LAM.

Agranulocytoses iatrogéniques

Q 314

(étio, diagnostic, ttt)

Immuno allergique Toxique Chimiothérapie Arrêt de tous les médicaments
Neutropénie majeure : **PNN < 500 / mm3**, *aigue en rapport avec prise médicament*

Etiologies des agranulocytoses aigues iatrogéniques

- MECANISMES
  - **Immuno allergique**
    - **Après un 1ier contact sans incident**
    - **lors de la réintroduction**
    - **délai minimum 8 j**
    - **en quelques heures : brutale**
    - **Dose indépendante**
    - **Signes périphériques** liés à la libération d'enzymes protéolytiques par lyses des PNN (arthralgies, crampes)
    - **3 mécanismes distincts :**
      - ⇨ Fixation initiale du médicament (se comporte comme un hapténe) sur le PN → synthèse d'Ac.
      - ⇨ Liaison médicament-Ac spécifique → forme un complexe immun qui va s'adsorber de façon non spécifique sur les PN → lyse PN après activation par le complément.
      - ⇨ Induction d'auto-Ac par le médicament.
    - **Mise en évidence**
      - ⇨ Ac leuco-agglutinants ds le sérum
      - ⇨ Inhibition in vitro de la granulopoïèse par le sérum
  - **Toxique**
    - possible **dès la première prise**
    - dose dépendante
    - ttt prolongé
    - apparition **progressive**
    - thrombopénie, anémie associées, rares.
    - **cytotoxicité directe du médicament** ou de ses métabolites sur les progéniteurs granuleux
    - meé : inhibition in vitro de la granulopoïèse par le médicament
- **EN PRATIQUE : SVT DIFFICILE DE DISTINGUER LES DEUX MECANISMES. Il n'existe aucun critère clinique ou biologique suffisamment fiable de différenciation**
- **MEDICAMENTS**
  - **Immuno-allergie**
    - Largactil® (chlorpromazine)
    - Noramidopyrine Q+++
    - Pénicillines
    - Antithyroïdiens de synthése
  - **Toxiques**
    - **Antalgiques :** AINS, acide acétylsalicylique, kétoprofène, ibuprofène, phénylbutazone Q, sels d'or
    - **Antibiotiques :** pénicillines D, pénicillamine, céphalosporines, chloramphénicol Q, vancomycine
    - **Sulfamides hypoglycémiants, anti bactériens**
    - **Antiacides :** cimétidine Q
    - **Antithyroïdiens de synthèse Q :** carbimazole benzylthiouracile
    - **AVK :** phénindione
    - **Antiagrégants :** ticlopidine
    - **Antiarythmiques :** ajmaline quinidine procaïnamide
    - **Antihypertenseurs :** captopril, diazoxide
    - **ß- :** propranolol
    - **Diurétiques :** acétazolamide, thiazidiques
    - **Anticonvulsivants, antiD :** Phénytoïne, Ethosuccimide, carbamazépine, diazépam, méprobamate, imipramine
    - **Neuroleptiques : clozapine (Leponex®),** chlorpromazine, lévomépromazine
    - **Antipaludéens :** quinine, pyriméthamine, amodiaquine, hydroxychloroquinine
    - **Chimiothérapies** (affectent ts les sujets exposés)

Diagnostic

- **CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE**
  - **Fortuite : hémogramme de surveillance**
  - **Accident infectieux brutal**
    - Angine ulcéro-nécrotique[D]
    - Pneumopathie[D]
    - Cellulite périnéale
    - septicémie[Q]
    - Choc septique

- **CLINIQUE**
  - **Brutal**
  - **Fiévre 40°C, frissons, choc septique**
  - **Signes infectieux décapités car Ø PNN → Ø de pus**
  - **Foyers infectieux :** pulmonaire, cutané, urinaire, digestif

- **BIOLOGIQUE**
  - **NFS**
    - **leucopénie**
    - **PNN < 500 /mm^3**[Q]
    - **Pq et Hb ⊥ sf parfois ds mécanisme toxique**
    - **hémostase complète, bilan rénal, bilan hépatique, CRP**
  - **Bilan infectieux**
    - **HAA**
    - **ECBU**
    - **Copro et parasito des selles**
    - **Prélevts bacterio de gorge**
    - **Rx thorax**

- **MYELOGRAMME EN URGENCE AVEC LECTURE IMMEDIATE**
  - **Moëlle riche (normale)** : pas d'envahissment médullaire
  - **Aplasie élective de la lignée granuleuse ou pseudo-blocage de la maturation de la lignée granuleuse.**
    - Seuls les éléments jeunes sont présents : myéloblastes, promyélocytes
    - Témoins de la destruction isolée des éléments matures ou début de régénération médullaire
  - **Pas d'atteinte des autres lignées normales** (érythroblastique et mégacaryocytaires)
  - **Elimine une LAM** (principal diagnostic différentiel)
    - Pas de corps de Auer, pas de granulation intracytoplasmique
    - Réaction des myeloperoxydases négatives
    - Pas d'atteinte des autres lignées
  - **Réaction lymphoplasmocytaire relative** (plasmocytose médullaire modérée possible)

- **ETIOLOGIQUE**
    - **Recherche d'anticorps anti PNN**
    - **Tests d'agglutination en présence du médicament soupçonné et du complément**
    - **Culture des progéniteurs en présence du sérum malade et d'un sérum témoin =>** recherche d'un pouvoir inhibiteur du sérum du patient
    - **Etude in vitro de la sensibilité des précurseurs granulomonocytaires en présence du médoc** (recherche d'une toxicité directe)
    - **Seule la réintroduction du médicament incriminé serait véritablement probante mais elle reste en pratique non réalisable !!.**
  - **Démarche de pharmacovigilance :** Evaluation des imputabilités intrinsèques (sémio et chrono) et extrinsèques.

- **EVOLUTION**
    - Une fois le cap infectieux passé**, évolution est favorable** avec récupération des granuleux ds un délai de **1 à 2 sem .** Risque de décés **< 10%** en cas de prise en charge tttiq précoce**.**
    - La correction de la neutropénie est précédée d'une **monocytose sanguine** (avec parfois une **myélémie**[D]) avertissant de la réapparition tte prôche des PNN
    - **Un risque est l'aggravation brutale du Sd inflam par afflux de PNN : aggravation d'une pneumopathie (SDRA[D], abcés[D]) ….**

Traitement

- **HOSPITALISATION EN URGENCE :** en hématologie, hyperprotégé
- **ARRET DE TOUS LES MEDICAMENTS** sauf risque vital
- **MESURES GENERALES**
  - **Isolement**[Q] **en surpression**
  - **Asepsie +++ :** masque, surblouse, surchaussures, désinfection, lavage mains, gants stériles
  - **Chambre stérile**
  - **Bains de bouche : bicarbonates** 14 ‰+ **Fungizone®** 6 fois par jour
  - **Décontamination digestive :** antibiotique non absorbé **Colimycine** Colistine® PO
- **ANTIBIOTHERAPIE IV : C3G ou Piper + Aminoside +/- Vancomycine**
  - **Systématique, en urgence après prélèvements**
  - **PluriATBthérapie probabiliste à large spectre secondairement adaptée à l'antibiogramme**
    - **β lactamines : C3G** Claforan® ou **uréidopénicilline piperacilline** piperilline®
    - **+ Aminoside amikacine** Amiklin® jusqu'à 5ième jour après apyrexie
    - **Si** persistance de la fièvre à 48 h, ajouter de la **Vancomycine**
  - **Selon élément d'orientation :**
    - + **antipyocyanique :** C3G ceftazidime Fortum® : si foyer pulmonaire
    - + **antistaphylococcique :** glycopeptide vancomycine Vancocine® : si KTC ou échec à 48h antibiotique initial
    - + **anti anaérobie :** si cellulite périnéale, foyer dentaire
  - **Réévaluation à 48 - 72h :** Si échec **:** + antiaspergillaire **amphotéricine B ;** +/- antiviral **Aciclovir** pour certains.
- **FACTEURS DE CROISSANCE HEMATOPOIETIQUE GRANULOCYTAIRE**
  - **G ou GM-CSF** (granulocyte colony stimulating factor) = **neupogen® en SC après le myélo**
  - **Permet de réduire la durée de la neutropénie**
  - **Non indispensable, indication discutée, surtt après chimiothérapie**
- **SURVEILLANCE**
  - **NFS, Pq : 1 x/j ± f° rénale et vancocynémie si vanco®**
  - **Infectieuse pluriquotidienne**
  - **pouls TA FR t°**
  - **Foyers**
  - **Monitoring cardiotensionnel**
- **ARRET A VIE DU MEDICAMENT SOUPÇONNE**
  - **Contre indiquer toute auto-médication**
  - **Remettre une liste exhaustive de ts les médicaments contenants la substance responsable.**
- **DECLARATION DU CAS AU CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE** (phase IV)

Source *: Fiches Rev Prat, medline, rdp, conf Mothy 2001, Tour de Printemps hippocrate 2002, QCM Intest 2002, 2 dossier ds les annales*

Coagulation intravasculaire disséminée Q 315

(étio, diag)

Thrombopénie, TP TCA TT allongé, ↓fibrinogéne, ↑PDF et D dimères, Syndrome hémorragique cutanéo- muqueux Thromboses graves

Etiophysiopathogénie

- **Définition** : Sd de <u>défibrination</u> lié à une diffusion pathologique du processus physiologique de la coagulation et de l'aggrégation plaquettaire => **production exagérée de thrombine**

- **TROIS MECANISMES INITIATEURS.**
  - **SURACTIVATION DE LA VOIE INTRINSEQUE DE LA COAGULATION**
    - **par exposition étendue du sous endothélium (thrombogène) :** activation du système contact (XI et XII)
    - **par endotoxines libérées au cours des :**
      - chocs infectieux
      - des septicémies à BGN, Rickettsiose
      - du purpura fulminans (méningo)
      - du paludisme (accès pernicieux)
  - **SURACTIVATION DE LA VOIE EXTRINSEQUE PAR LIBERATION MASSIVE DE FACTEUR TISSULAIRE AU COURS DES PATHOLOGIES**
    - **Obstétricales :** HRP, toxémie gravidique, HELLP Sd, éclampsie, avortement septique, môle hydatiforme, inertie utérine (hgie de la délivrance), embole amniotique, mort foetale
    - **Néoplasies** [Q]
      - Cancers métastatiques (prostate, utérus, poumon)
      - Leucémie aiguë à promyélocytes surtout = LAM3[Q++],
      - Sd de lyse tumorale (spontanée ou par chimioθ)
    - **Brulures étendues, Crush syndrome, rabdo, polytraumatismes**[Q],
    - **IH Ä** (hépatite fulminante aigue)
    - **Hypothermie < 28 °C**
    - **Cirrhose hépatique**
    - **Chirurgie pelvienne, pancréas, thorax**
    - **Hémolyses intravasculaires aiguës par**
      - Incompatibilité transfusionnelle ABO
      - Incompatibilité fœtomaternelle
      - Crise hémolytique ds drépanocytose
      - Hémolyse aigue médicamenteuse
    - **Transfusion massive**
    - **Hémangiome géant**
  - **ACTIVATION DIRECTE DE LA VOIE COMMUNE PAR MECANISME ENZYMATIQUE**
    - **Venins** (serpent)
    - **Pancréatite aiguë**

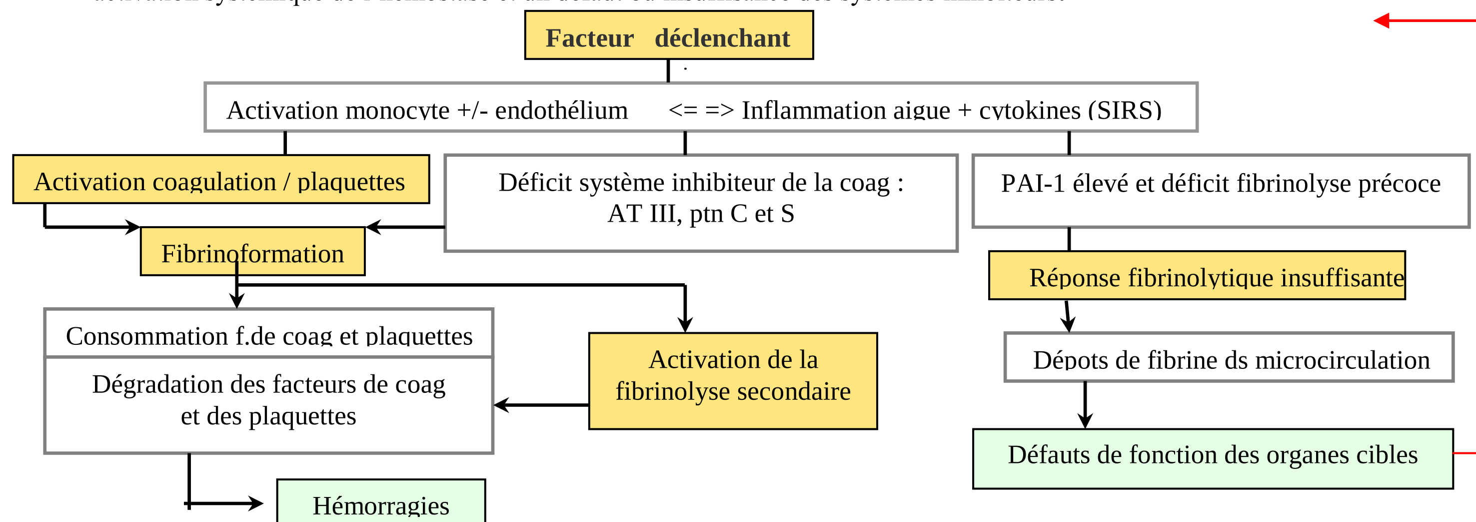
COAG INTRA V 3
Chir
Obstétrique
Aigue Pancréatique
Germes (Gram -)

Ins hépatique aiguë
Néoplasie
Température < 28 et Transfu massive
Rhabdo et brulures
Accident (polytraum)

Venins

3 LAM

- **MECANISME.**
  - CIVD est sd acquis d'activation intravasculaire de la coagulation avec fibrinolyse secondaire. Il existe un déséquilibre entre une activation systémique de l'hémostase et un défaut ou insuffisance des systèmes inhibiteurs.



Diagnostic

- **CLINIQUE**
  - **Aigue**
    - Le + svt on ne retrouve que des perturbations biologiques ds un contexte pathologique
    - **Sd hémorragique cutanéo muqueux diffus rapidement extensif** par conso.++ des facteurs de coag et plaq
      - Purpura pétéchial et/ou ecchymoses de contours mal limités, s'étendant rapidement
      - Hgie aux points de piqures, plaies chirurgicales
      - Hgies muqueuses :épistaxis, métrorragies, hématurie
      - **Aucune tendance à l'arrêt spontané**
    - **Thromboses graves / µthrombis de fibrine ds secteur vasculaire**
      - **Extrémités** :purpura extensif nécrotique, acrocyanosis, gangrène
      - **Hépatique** : Svt cytolyse bio avec défaut de synthèse des facteurs et inhibiteurs de la coag.
      - **Pulmonaires** :EP, SDRA (par Sd micro-embolique pulmonaire évoluée : altération mb alvéolocap)
      - **Rénale** : oligo-anurie, NTA, nécrose corticale bilat multiples
      - **Cérébrale** : Confusion, convulsions, hémiplégie, coma (hémorragie méningée, thrombophlébite)
      - **TVP**
  - **Chronique :** LAM3 peu symptomatique, signes propres à la maladie causale

> **TT** = Tps de coag du plasma décalcifié puis recalcifié en présence d'un excés de thrombine : il dépends du Fg ,de l'ATIII, et du PDF .

- **BIOLOGIQUE**
  - **Thrombopénie** < 150.10^9/L [Q]
  - **Temps de Quick, TCA, Tps de Thrombine allongés**[Q] :
    - Voie commune affectée par déficit facteurs de coag, en fibrinogène , action antithrombine de PDF
  - **Consommation => diminution du V et VIIIc**, plus tardivement des facteurs II VII X
  - **Hypofibrinogénémie < 2g/L**[Q]
  - **Signes de fibrinolyse réactionnelle :**
    - **PDF élevés**
      - ⇒ Produits de dégradation de la **fibrine** et du **fibrinogène** [⊥<10µg/ml])
      - ⇒ Activité anti-coag par effet anti-thrombine. Ils traduisent **l'activation de la fibrinolyse**.
    - **D-dimères plasmatiques** (produits de dégradation de la **fibrine**)
    - **Complexes solubles** = <u>monomères de **fibrine** pas encore stabilisé par XIII + Fg + PDF</u>, détectés par précipitation en présence **d'éthanol** => ils ne st ni spécifiques, ni constants.
    - **Tps de lyse des euglobulines plasmatiques** <u>**normal**</u> (>3h) ou <u>**diminué**</u> surtt si fibrinolyse secondaire prends le dessus. => test global d'exploration de la fibrinolyse.
  - **Chute du taux d'AT III constant** (pas d'interêt à le doser)
  - **Possible anémie, S d'hyperhémolyse, schizocytes au frottis sanguin** => hémolyse par fragmentation sur les thrombus

- **FORMES**
  - **Biologique pure :** CIVD chronique, (ex :K) risque de s'aggraver en forme aigue symptomatique
  - **Masquée par**
    - Une **hyperfibrinogénémie** ou une **thrombocytose** ds sd inflammatoire
    - **Dc Tx de Pq ou Fg normal n'élimine pas le diagnostic**
  - **Aggravée par**
    - Stase sanguine
    - Insuffisance hépatocellulaire
    - ou fibrinolyse aiguë associée

- **DIFFERENTIEL**
  - **Insuffisance hépatocellulaire**
    - **Baisse de la synthèse hépatique** de certains facteurs de coagulation **: V ↓ mais VIIIc normal**
    - **Bio**
      - Fibrinogène abaissé
      - Ø de thrombopénie sf si hypersplénisme, OH aigue associés
      - Ø de complexes solubles
      - Ø de Ddimères
      - Ø de PDF
    - **Mais peut favoriser la survenue d'une CIVD**

- **Fibrinolyse aiguë primitive**
  - **Sd de défibrination rare résultant de l'activation en excés du plasminogène en plasmine ou par déficit en inhibiteur de la fibrinolyse** (déficit en alpha-2 antiplasmine, en PAI-1)
    - La plasmine permet la dégradation du fibrinogène qui n'est plus, alors, transformé en fibrine
  - **Etio induisant une activation excessive du plasminogène :**
    - Patho.obstétricales : cf CIVD
    - Anastomose porto-cave
    - CEC
    - Cancer prostate, pancréas
    - IHÄ
    - Pancréatite Ä
  - **Bio**[Q]
    - **Plaq normale, pas d'hémolyse**
    - **PDF très élevés (**Fg) contrastant avec des **D-Dimères normaux** :Fibrine
    - **Pas de complexes solubles**
    - von Kaulla = **TLE : très raccourci**

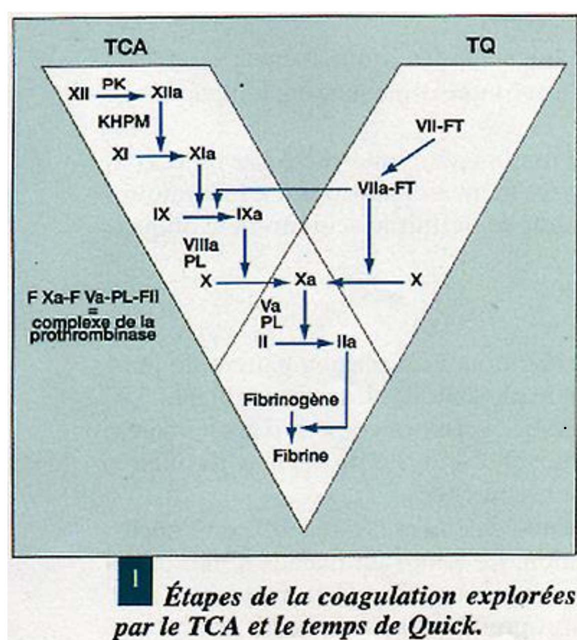
4 examens pour ≠cier CIVD et FÄP : « PACT »[Q]		
	CIVD	**FAP**
Plaquettes	↓	Normal
AT III	↓	
Complexes solubles	↑	Absents
TLE	⊥	Très raccourci

- **TRAITEMENT (HP)**
  - **Ttt étio +++**
  - **Ttt symptomatique**
    - **Ttt substitutif** : CPA et PFC : de façon discontinue
    - **Héparinothérapie** à la poso de **100 UI/Kg/24 h** (voire dose normale selon le cas) => à ne débuter que si **plaquette > 50 000/mm** [3]. Elle a pour but de réduire la coag diffuse sans majorer le risque hémorragique.
    - **Concentré d'inhibiteurs** = **AT III ou Protéine C.**

Rq : inhibiteurs Φsio de la coag : AT*III*, Ptn C, Ptn S.

Source : Fiches Rev Prat, medline Hemato, Revue du prat Mars 2000, Cours Fac, QCM INTEST

Schéma récapitulatif activation coag



I *Étapes de la coagulation explorées par le TCA et le temps de Quick.*

V et VIII st des activateurs de la coagulation = ils st consommés au cours de celle-ci
IX est une enzyme qui reste stable au crs de la coag et dc diminue moins que V et VIII au cours d'une CIVD.

Transfusion de sg et de PDS — Q 316

Systéme ABO Rhésus Kell, dérivé stable et labile, Anémie A et C, Tolérance clinique, Hb < 7 ou Hb < 10

Bases immunologiques

- **Il existe ≈ 23 systèmes de groupes sanguins qui se définissent par la présence de ≠ Ag sur la Mb des GR mais ils ne possèdent pas ts la même immunogénicité. Ainsi les 5 + impt par ordre décroissant sont Σ ABO, D, Rhésus-Kell (C,c, E, e et Kell)**
  - Par abus de langage : Ag D est confondu avec le Rhésus
  - L' Ag « d » n'existe pas [Q]**.** Il correspond à l' Ø de D.

- ### *Systéme ABO*
  - **3 Ag (A, B et H, A et B étant obtenus par transfo de H) : les + immunogènes**
  - **Codés par 2 gènes :** gène H présent ∀ le groupe (=> subst H) et un 2ième gène qui comporte 2 allèles codominants A et B, et un gène O = gène amorphe récessif.
  - **Ag ABO définissent un gpe tissulaire :** Présent sur hématie, endothélium vasculaire, Foie, Rein… (greffe) mais Ø sur plaquette.

Groupe	Ag	Ac plasmatiq nat et régulier	Génotype	Répartition (Europe)
A	**A**	**Anti B**	**A/A ou A/O**	**45 %**
B	**B**	**Anti A**	**B/B ou B/O**	**7 %**
AB	**A et B**	**Ø** [Q]	**A/B**	**3 %**
O	**H**	**Anti A et Anti B**	**O / O**	**45 %**

- ### *Système Rhésus*
  - **Il comprend ≈ 40 Ag uniquement portés par des hématies.**
  - **Gène D : +**
    - ⇨ **Le + immunogéne**
    - ⇨ **D dominant sur d**
    - ⇨ **85 % pop est D + (D/D ou D/d) => Par abus de langage, on dit Rhésus +.**
  - **Autres Ag du Σ rhésus** [Q] **:** 4 Ag (E, e, c, C) codominants par paire : E/e et C/c. Les Ag E, e, C, c st dits « antithétiques » cad que GR E+ est obligatoirement e -… (? A vérifier)

- ### *Autres Σ erythrocytaires*
  - **Kell (**très immunogène**), Duffy et Kidd, Lewis, …**

- ### *Anticorps antigroupe sanguin* (présent ds sérum)
  - **Ac naturels réguliers ABO = Ig M** [Q] **:** dès les 1iers mois de vie, Ø allo-immunisation, ne passent pas le placenta. Présence constante. Les Ac naturels réguliers n'existent que pr le groupe ABO**.**
  - **Ac naturels irréguliers** = Certains sujets possèdent des Ac inhabituels en l'Ø d' allo-immunisat° surtt groupe A2. Présence inconstante.
  - **Ac immuns irréguliers = Ig G.** Ce st des Ac qui apparaissent après allo-immunisation. Passent la barrière placentaire. Le caractère irrégulier souligne la non-présence chez ts les individus.
  - **Agglutines irrégulières** = Ac nat + immuns irréguliers. Elles st représentées à 90 % par des allo-immunisation anti D > > rhésus.

Différents Produits sanguins à disposition

- **Dérivés plasmatiques stables**
  - **Caractérisé par une inactivation virale chimique ou φ (risque nul) et par durée de conservation : => plus. mois.** Ce st des médicaments depuis 1995 et st délivrés par pharmacie des Hopitaux (ØETS)
    - **Albumine humaine :** iso oncotique 4 ‰ ou à 20 ‰
    - **Facteur de coagulation**
      - ⇨ **Facteur VIII et IX THP SD** (très hte pureté, solvant-détergent)
      - ⇨ **Facteur Willebrand, Ptn C, AT III, Fraction PPSB, facteur VII activé, VIII porcin**
    - **Ig**
      - ⇨ **Polyvalentes :** A partir du poolage de plasma de nbx patients afin de refléter l'immunité antivirale et bacterienne d'une pop adulte normale**.**
      - ⇨ **Spécifiques** [NB : Zo(co)r aura été s'évadé => Q 199]

- **PSL**
  - **Sang total**
  - **CGR, CPA, CPS et PFC (qualificatifs et transfo cf Q 317)**

Produit sg labile =PSL	Caractéristiques	Conservation	Qualifications possibles	Transformat° possible
CGR	**1 donneur ; vol = 250 mL** **Hb = 45 g/dL ; Ht de 60 à 80 %** **Centrifugat° d'une poche de sang tot puis resuspension en sol.spécifique.** **Déleucocytés (< 10^6 GB / produit)**	**42 jrs à 4 °C**	**Phénotypés** **CMV neg** **Autotransfusion** **Compatibilisé**	**Irradié** **Déplasmatisé** **Cryoconservation** **Réduct° de volume**
CP standard = CPS **20 %**	**Plusieurs donneurs (6 à 8)** **Par centrifugation, déleucocyté** **1 u = 1 donneur = $0{,}5.10^{11}$plaq / 10Kg de pds**	**5 j à 21 °C avec agitation lente permanente**	**CMV négatif**	**Irradié** **Déplasmatisés**
CP d'aphérèse = CPA **80%**	**1 donneur** [Q] **CPA de base = CPA 20 =2. 10^{11}plaq** **CPA 30 (3 x)...** **Aphérèse, déleucocyté** **Populat° à protéger :** enfants,adultes jeunes, polytransfu plaq, ♀ en PAG			
Plasma Frais congelé	**Centrifugation sg total** **Prélèvemt sur séparateur cellulaire**	**3 h après décongélation entre 4 et 10°C** **1 an si congelé**	**Plasma jamais utilisé tel quel :** soit viroatténué, soit sécurisé, soit solidarisé	

Indications

- ***Sang total***
  - **La seule indication est** la transfusion massive(> 1 masse sanguine) chez le NN à condit° que les grpes sanguins de la mère et du nv né permettent l'utilisation d'un produit du même groupe. (exsanguino-transfusion)
- ***CGR***
  - **Anémies chirurgicales et médicales :**
    - **Anémie aigue importante avec retentissement hémodynamique = mv tolérance clinique**
      - TA(S et D) ↓ ↓ , TRC lent > 2 sec, Fr > 20, Pouls filant, Tc > 120 / min, oligoanurie
      - Coloration grise, froideur des extrémités, tble de la Cs.
    - **En cas d'anémie aigue :**
      - **<u>Si Ø ATCD cardiovascu</u> => généralement que si Hb< 7 g/dL**
      - **<u>Si Ø de réserve cardiaque</u> => dés que Hb < 10 g/dL.**
      - **<u>Chez Nv Né et enfant < 2 ans</u> du fait d'une affinité + faible de l'Hb et VO_2 ↑ , on transfuse si < 13 g/dL (nv né)**
    - **Anémie chronique : S de mvaise tolérance – spécifique (Asthénie, dyspnée,..)**
      - <u>Systématique</u> **si < 6 g/dL** et <u>Jamais</u> **au dessus de 10 g /dL.**
      - Ds certaines patho comme Anémie de Biermer, Anémie hémolytique chronique, une Hb < 6 est svt bien tolérée
    - **1 CGR éléve le taux d Hb de 1g et l'hématocrite de 2 % chez l'adulte**
    - **Indication des transformations et qualifications possibles (cf 317)**
- ***CP (A>>S)***
  - **Thrombopénies centrales ou périphériques liée en général à un risque hémorragique ou à une hémorragie à stopper.**
    - **Egalement en cas de transfusion GR massive.**
    - **Utilisation préférentielle des CPA (cf ci dessus)**
    - **Seuil :**
      - **< 10 000 plaq / mm3** ou 10 x 10^9 / L : si Ø fdr hémorragique surajouté et stable sur le plan clinique
      - **< 20 000 plaq / mm3** si FDR hémorragique surajouté ou si chute brutale en mois de 72 h
      - **< 50 000 plaq / mm3** si un geste invasif est prévu : PL, KT central, LBA, Chir …
    - **Poso**
      - **ENFANTS** : 1 x 10^{11} pr 10 Kg de poids
      - **Adultes** : 0.5 à 0.7 x 10^{11} pr 10 Kg de poids (+ c'est hémorragique)

- ***PFC***
  - **Régi par un arrété ministériel 1991**
  - **Poso : 5 à 10 mL / Kg de poids corporel**
  - **3 indications ppales :**
    - **CIVD grave** avec effondrement de ts les facteur
    - **Hémorragies aigues massives** [Q] (30 % masse)
    - **Déficits isolés rares en facteurs de coagulation** quand les fractions coagulantes spécifiques ne sont pas disponibles. Le PFC est le seul à contenir ttes les facteurs de coag : **C'est le seul disponible pr les déficits isolés** en fact V, prot S (thrombophilie) et en inh-C1 estérase **(**Œdème angioneurotique**).**
  - **Autres indications très particulières :**
    - **Echange plasmatique** si tble ant de l'hémostase ou si PTT / SHU**.**
    - **Déficit en vit K du nv Né avec maladie hémorragique** en attendant l'effet vit K.
  - **CI absolu du PFC**
    - **Hypovolémie**
    - **Infection**
    - **Prophylaxie de gestes invasifs**
    - **Prevention Hgie intraventriculaire du préma**
    - **Déficit en f de coag pr lequel 1 fract° stable purifié existe.**

- ***Dérivés plasmatiques***
  - **Fractions coagulantes**
    - **Concentrés de facteur VIII facteur IX facteur de Willebrand**
    - **Concentré de PPSB (**fraction vitamine K dépendante = II VII IX X) : surdosage en AVK, IHC sévère en l'Ø de CIVD (car CI)
    - **Concentré de facteur VII ; fibrinogéne ; ATIII ; concentré de protéine C**
  - **Albumine**
    - **Hypovolémies aiguës avec hypoprotidémies => Alb < 20 g /L ou prot < 35 g/L => Alb 4 ‰**
    - **Etat de choc (si femme enceinte, nourrisson) => Alb 4 ‰**
    - **Brûlures sévères**
    - **IHC sévère (Ascite réfractaire : Alb à 20‰)**
  - **Immunoglobulines polyvalentes**
    - **Déficits constitutionnels ou acquis en Ig, immunomodulations** (patho dys immunitaire : ex Guillain Barré)
  - **Ig Spécifiques => Zo(co)r aura été s'évadé**
    - **Anti Zona**
    - **Anticoqueluche (sujets contacts seulement, CI si S cliniq)**
    - **Antirubéole**
    - **Anti oreillons**
    - **Antirabique**
    - **Anti hépatite B (spécifiq) anti hépatite A (polyvalente)**
    - **Anti CMV**
    - **Antivaricelle**
    - **Anti Rhésus D (prévention alloimmunisation anti D et ttt des thrombopénies autoimmunes et idiopathiques).**

Source : Fiches Rev Prat, Med Line Hémato, ANAES 1997, cours D1 + D3 Unité sécu transfusionelle, QCM intest 2000

Transfusion de Sg et de PDS Q 317

Donneur universel : O neg (rare) ; Prévention Sujets à risque VIH HVB HVC

Mesures de sécurité

- ***Lors du don***
  - **Sélection des donneurs :**
    - **Interrogatoire : Eviction des sujets à risque infectieux** (Prisonnier, toxico, homosexuels, partenaires multiples, patients traités par des hormones extractives hypophysaires, sujets ayant reçu une greffe de dure-mère, S cliniques de patho neuro-dégénérative, séjour prolongé en Angleterre de 19.. à 19..., …)

Examens biologiques systématiques :
Hb, Hématocrite
Groupe sanguin ABO Rhésus D ; RAI
ALAT
Sérologie syphilis : TPHA / VDRL
Ag HBs ; Ac anti HBc ; Ac anti VHC
Sérologie VIH : Ac anti HIV 1 et anti HIV 2
Sérologie HTLV : Ac anti HTLV 1 et anti HTLV 2

Examens bio selon contexte :
Ac antipaludéens si séjour en zone d'endémie avec retour > 4 mois et < 3 ans
Ac anti CMV
Phénotypage Rhésus -Kell

- ***Lors du conditionnement du produit***
  - **Qualificatition : Eléments caractéristiques du donneur**

	PLS concernés	Moyens & Objectifs	Indication
Phénotypé	**CGR**	**Phénotypage Rh-Kell** du donneur pr ↓ le risque d'alloimmunisation. **Phénotype étendu :** si extension a au moins 1 autre Ag du Σ Rhésus (Duffy, …).	**Femme < 45 ans** **Polytransfusé** (étendu) **Patient ayant RAI +** (phénotype étendu si alloimmunisation complexe)
Compatibilisé	**CGR** **CPA/S**	**Test d'agglutination entre sg du receveur et GR d'une poche CGR phénotypé Rh-Kell**	**Sujet ayant RAI + sur Ag Rh, Kell et si Ø résultat RAI identif. (durée de validité : j)**
CMV négatif	**CGR** **CPA/S**	**Ac anti CMV chez donneur –**	**-♀ enceinte CMV –** **-Préma dt mère CMV –** **-Greffé CMV – recevant un greffon CMV –** **-Greffé pulmonaire ∀ statut** **- ± Allogreffe de moelle**
Plasma sécurisé	**PFC**	**Lors du don, conservation pdt 4 mois avec nv don 4 mois plus tard et réalisation de sérologie.** Ce n'est qu'après cette quarantaine (fenetre sérologie) que le plasma sera délivré.	**-Pas d'indicat° précise** **-Actuellement TOUT les PFC à MTP.**
Transfusion autologue	**CGR** **PFC**	**Transfusion autologue programmé** **Hémodilut° normovolémique préop** **Hémodilution perop** **Récupération des pertes sanguines**	**Opérations programmables très hémorragique** (Ortho, CV et transplantation hptq)

➢ **Transformation : Manipulation du produit pr lui faire acquérir nvelles propriétés**

	PLS concernés	Moyens & Objectifs	Indication
Déleucocyté	**CGR** **CPA/S**	**Filtré pr avoir < 10^6 GB / produit** **Role :** ↓ ® d'immunisation antiHLA ↓ virus intraGB (CMV ;HTLV) ; bactérie, agents transmissible non conventionnels (ATNC) Améliore conservation	**OBLIGATOIRE depuis 1998**
Irradié	**CGR** **CPA/S**	**Blocage mitose des λc restants par 25 Gy => ↓ GVH**	**Immunodépress° (**cong/acq **:** Allogreffe/ autogreffe de MO Oncohémato péd ± adulte) **Receveur PDS intrafamilial** **Périnatal :** transfu IU, Exsan-guinotransfusion et ♀ **enceinte**
Deplasmatisé (totale ou partielle)	**CGR** **CPA/S**	**↓ du volume plasmatique des produits et ↓ ptn plasmatiq résiduelles (↓ plaq résiduelle)**	**-Atcd de réaction allergique majeure lors de transfu ant** **-Déficit en Ig A** **-Purpura posttransfusionnel** **-Hb^{inurie} Paroxystiq Nocturne** **-Hémophiles** avec Ac antiVIII /anti IX
Réduction de volume	**CGR**	**Retrait d'une partie du milieu de suspension des GR (Ht = 80 %)**	**-Patient en restrict° d'apport** (Néonat >> Sujet Agé)
Cryoconservé	**CGR**	**Conservation de 4 mois à 20 ans selon t°** avec déplasmatisation, déleucocytés : peu de plaq résiduel	**-Phénotype GR exceptionnel** **-Multiples Ac anti GR**
Plasma viroatténué	**PFC**	**TTT par solvent-détergent permet l'atténuat° des virus enveloppés : HIV, HCV, HBV. Pool de 96 dons**	**Ø de consensus**
Sg total reconstitué = plasma solidarisé	**TOUT**	**Reconstitué avec le même donneur**	**-NV né** (exsanguinotransfu, …)

- ***Lors de la transfusion***

➢ **Examens prétransfusionnels**

- **Groupage ABO** (Réact° d'agglutinat°)
  - ⇨ **Epreuve globulaire de Beth-Vincent** (GR patient et sérum test anti A, anti B et A+B)
  - ⇨ **Epreuve plasmatique de Simonin** (Sérum patient et Hématies test A1, A, B, O)

- **Recherche d'Ac irréguliers**
  - ⇨ Dépister présence Ac irrégulier traduisant une immunisation préalable
  - ⇨ Tester le sérum du patient à transfuser ou de la ♀ enceinte vis à vis d'un panel de GR de groupe O portant les Ag les + immunogènes => 2 étapes
    - ❖ Dépistage (50 min) : détermine la présence ou non d'un Ac irrég. sans savoir le type
    - ❖ Identification de l'Ac si dépistage + (2 h).
  - ⇨ Grace à l'épreuve de compatibilité au labo, on peut transfuser seulement après un délai de 50 min même si dépistage +. On sélectionne poche qui n'entraine pas une agglutination.

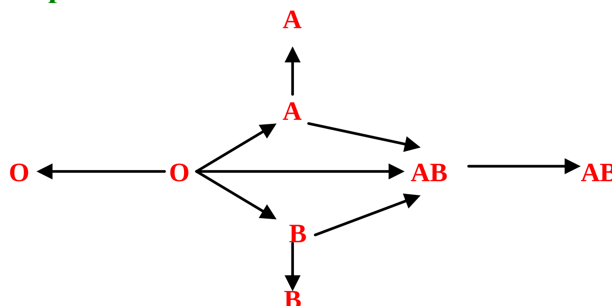
	Conditions de validité	Délai	Indications	PSL concernés
Groupage ABO - « Rhésus » D	2 déterminations sur 2 prélèvements ≠ et réalisé par 2 personnes ≠ avec des réactifs issu de 2 lots ≠	10 min	-Contexte potentiel prétransfusion -Contexte pre ou périnatal	-Sang total -CGR, CPA/S, -C de granuloC -PFC
Phénotypage Rhésus-Kell	Avant toute transfusion +++ 1 seul prélèvement Idéal :contrôle sur 2ième tube		-Prévention alloimmunisation GR : . Femme (0 => ménopause) et si polytransfu : phénotype étendu . Transfusés chroniques . Futurs transplantés et dialysés -Prévention accident hémolytique si RAI positive	-Sang total -CGR
RAI (dépistage)	Validité max légale de 3 j	50 min	- Obligatoire pr tte transfusion - Femme enceinte Rh + => 3e mois Rh – ou transfu ant => 3° ; 6 ° ; 8° ou 9° mois - Contrôle posttransfusionnel	-Sang total -CGR -C de granulocytes
Examen de compatibilité au labo ECAL	Delai max de validité = 3 j	50 min	Systématique avant tte transfu si : - femme enceinte - Transfusé chronique si receveur RAI +	-Sang total -CGR
Ac anti HCV +++			-Avant toute première transfusion	

- **Lors de la prescription**
  - Identité,sexe,Date de naissance,Examen demandé, nom du préleveur,date et heure
  - Identité et étiquetage du tube immédiatement après prélèvement
- **Information prétransfusionnelle**
  - Information est faite par un médecin, elle est orale et écrite (document type). Elle concerne le double risque immunitaire et infectieux.
  - Elle ne concerne cependant que les faits scientifiques prouvés : pas d'info particulière vis a vis ESB :

- Contrôle identité patient et groupe sur carte
- Péremption/ Intégrité / Groupage ABO et qualifications sur la poche
- Mise en contact entre chaque prélèvement (poche + patient) et sérum anti A et Anti B

Ds 5 situations de gpes sg ≠ , IDE doit demander validation par Medecin avt transfu :
O →A ; O →B ; O→AB
A→AB ; B →AB

- **Contrôle ultime compatibilité ABO-D au lit du malade par l'infirmière**



- **Fiche de surveillance transfusionnelle**
  - Contrôle avant transfu des ≠ constantes (TA, Fc, Fr, T° C)
  - Début lent sur 10 min avec présence de l'infirmière avec surveillance régulière
- **Tracabilité du produit doit etre assuré (de l'ETS => lieu de transfusion)**
- **Conservation des poches transfuseés pdt 2 h après transfu (si besoin d'HAA)**
- **Transfusion de concentrés plaquettaires CP**
  - en théorie méme régle que la transfusion de concentrés de globules rouges CGR mais possible de transfuser des plaquettes en dehors du systéme ABO
  - Immunisation HLA fréquente car il existe des leucocytes dans les CP => accidents transfusionnels inefficacité thérapeutique (CP déleucocytés)
- **Transfusion de plasma frais congelé PFC**
  - **Le respect de la compatibilité ABO avec le receveur n'est pas impératif[Q], sauf si le plasma contient des anticorps ABO hémolysant (anti-A ou anti-B) ou en cas de transfusion massiverespect de la compatibilté ABO**

- ***Information post transfusionnelle***
  - Sortie avec ordonnance pr contrôle HIV, HCV et RAI : 3 mois après.+++++ (obligation légale)
  - Sortie avec ordonnance récapitilant PSL transfusé

Risques et accidents

- **Circulatoires**
  - Surcharge volémique OAP si transfusion rapide chez l'insuffisant cardiaque
  - Prévention :
    - Chez le sujet agé, transfu + furosémide en Ø de CI
    - Chez l'enfant, adaptation volume transfisé au pods et à la taille
    - PSL déplasmatisation partielle ou réduction de volume
- **Syndrome de transfusion massive**
  - **Intoxication citrée** [Q] (Hypocalcémie : trouble du rythme cardiaque tremblements à prevenir par injection régulière de gluconate de Ca), Σ hemorragique(par Dilution plaq et F de coag si transfu massive de GR à prévenir par transfu de CPA associée) ; acidose= hyperK+ [Q] et hypothermie [Q]
- **Hémochromatose**
  - Complications tardives des polytransfusés chroniques en CGR par accumulation de fer ds les tissus
  - Cirrhose, mélanodermie, Ins Cardiaque (CMdilatée), Monoarthrites chroniques, Att endocrinienne (DS, Prolactine, gonade) avec Ferritinémie, CSF, Sidérémie augmentée ++
  - Ttt préventif et curatif (Chélateur du fer : Desféral®)
- **SDRA :** Microaggregats plaq + GB +Fg => thrombus intracapillaire + radicx libres => lésion Mb alvéolocap
- ***Immunologiques***

	PSL	Mécanisme	Clinique	Traitement	Freq
Hemolyse Aigue [Q]	CGR	**Incompatibilité ABO Hemolyse IV, intratissulaire ± sequestre splénique/hptq**	**Frisson, malaise, hyperthermie, dl lombaire, HypoTA S de choc CV, IRA Σ hémorragiq: CIVD**	**Arret immédiat transfusion Ttt du choc et IRA Affirmer hemolyse (LdH, BNC, hapto, BNC et réti culocyte retardé)Hb inurie/émie** [Q] **Verifier identité,poche, refaire groupe, test de COOMBS direct, RAI, ECAL, élution, bilan coag (immédiatement et à distance)**	**1/53.000 unités**
Frisson Hyperthermie	CGR CP	**Immuno :** Ac antiHLA= Ac antileucoplaq acquis aprés grossesse,transfu,greffe et Ac anti GR, IL6 **Non immuno** : infectieux ou toxiques	**Fièvre +frisson pdt / décours transfu sans choc ; parfois urticaire, prurit**	**Arret immédiat transfusion Anti-histaminique ± corticoide Antipyrétique et HAA Ttt préventif :** déleucocyté, CPA, compatibilisé, phénotypage étendu	**1/47.000 unités**
Incidents allergiques	CGR CP PFC	**HS type I (immédiate) avec histaminolibération secondaire à la présence d'Ig A ds poche.** P° non déplasmatisé ou déficit congénital en IgA, ou hemophile avec Ac AntiVIII circulant.	**De l'urticaire eu choc anaφlactique O.de Quincke**	**Arret immédiat transfusion Anti-histaminique ± corticoide Ttt préventif :** Poche déplasmatisé chez patient à risque associé à des corticoides et antihistaminiques	**3% des transfu**
Purpura aigu thrombopénique post transfusionnel **(survenue retardée)**	CP	**Mal élucidé : sujet ayant un phénotype plaq HPA-1A negatif (1% pop) et HLA particulier recevant plaq HPA-1A +.**	**Σ hémorragiq avec thrombopénie périph entre 8 et 15 j après transfu**	**Ig polyvalente Si besoin CPA HPA-1b**	**rare**
Hémolyse Retardée	CGR	**Existence agglutine irrégulière passé inaperçu** responsable d'un conflit Ag-Ac à l'O. d'une séquestration spléniq et d'une Hemolyse intratissulaire	**Ictère retardé (≥J5), transfu inefficace, LdH, BNC ↑↑ hapto ↓**	**Test de COOMBS direct, RAI, ECAL, élution, bilan coag (immédiatement et à distance)**	**Compris ds 1/47 000**
Réaction Greffon contre hote (GVH)	CGR CP PFC	**Transfusion de Cell immunocompétente chez un sujet immunodéprimé peuvent se multiplier et agresser tissus reconnus comme étranger (foie,peau,TD) => GRAVISSIME**	**S cutanée + digestif + hptq SVT**	**Déleucocytés + Irradiation 25 gy ts PSL pr sujet immunodéprimé Ttt curatif difficile par chimiotttie**	**exceptionnel**
Allo-immunisation foetomaternelle **(cf Q 163)**					

- ***Infectieux***
  - **Choc endotoxinique**
    - **Rare et grave ; il est lié à un germe BGN : brutal, frissons,douleurs abdominales, collapsus, CIVD,**
    - **Bactério sur poche transfusée et sur le sang du patient (HAA). Durant conservation il y a eu prolifération B.**
  - **Infection virale**
    - **VIH, hépatites, HTLV1,CMV, Parvovirus B19 Infections possibles par les culots globulaires plaquettaires et leucocytaires**

HBV	**1/ 120 000 u**
HVC	**1/150 000 u**
HIV	**1/700 000 u**
HTLV	**1/ 3M u**

    - **Pas d'infection à CMV ni HTLV1 par le PFC** car ce sont des germes intraleucocytaires
    - **Pas d'infection virale** sauf le Parvovirus B19[Q] **par transfusion d'albumine Ig ou de concentré en facteur de la coagulation. Pas hépatite A car transmission orofécale** (ils sont nuls à Intest … et nous aussi car on l'a fait 10 fois à nous tous ce QCM de merde).
  - **Infection parasitaire paludisme toxoplasmose (rarissime)**

Source *: Fiches Rev Prat ; «Ethique et transfusion» 1999 ; Medline, crs D3 et D1, ANAES 1997,intest 2000*